

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA GOMES LOYOLA PRESA

**MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE WISKOTT-
ALDRICH SUBMETIDAS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOÉTICAS NO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

CURITIBA

2008

JULIANA GOMES LOYOLA PRESA

**MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE WISKOTT-
ALDRICH SUBMETIDAS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOÉTICAS NO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do
Adolescente, Departamento de Pediatria,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná, como requisito parcial
à obtenção do título de Mestre em Saúde
da Criança e do Adolescente com área de
concentração em Dermatologia Pediátrica.**

**Orientadora:
Prof.^a Dr.^a Vânia Oliveira de Carvalho
Co-orientadora:
Prof.^a Kerstin Taniguchi Abagge**

CURITIBA

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS / BIBLIOTECA CENTRAL
COORDENAÇÃO DE PROCESSOS TÉCNICOS

Presa, Juliana Gomes Loyola

Manifestações cutâneas em crianças com Síndrome de Wiskott-Aldrich submetidas a transplante de células-tronco hematopoéticas no serviço de transplante de medula óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná / Juliana Gomes Loyola Presa. – Curitiba, 2008.

83f. : il. algumas color, grafs.

Orientadora: Profª Drª Vânia Oliveira de Carvalho

Co-orientadora: Profª Kerstin Taniguchi Abagge

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente.

Inclui bibliografia e anexos

1. Medula óssea - Transplante. 2. Pele - Doenças. 3. Wiskott-Aldrich, Síndrome. I. Carvalho, Vânia Oliveira de. II. Abagge, Kerstin Taniguchi. III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. IV. Título.

CDD 616.51

À minha família, sem a qual não seria possível o término deste trabalho.

Aos meus pais Marcelo e Suely, por estarem sempre presentes ao meu lado e por terem me mostrado a importância de cuidarmos uns dos outros.

Ao meu marido Halan, meu amor e companheiro, que soube compreender a importância do caminho que decidi trilhar.

Ao meu filho Leonardo por ter me ensinado o que é o amor incondicional e ter me mostrado que vale a pena lutar por uma vida melhor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às pessoas e instituições que colaboraram na elaboração desta dissertação:

À Professora Dr.^a Vânia Oliveira de Carvalho, Serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR, orientadora deste trabalho, pela dedicação integral e por ter me ensinado o verdadeiro prazer em escrever.

À Professora Kerstin Taniguchi Abagge, Serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR, co-orientadora deste trabalho, pelo apoio e ensinamentos fundamentais em Dermatologia Pediátrica.

À Professora Leide Parolin Marinoni, docente do Departamento de Pediatria – UFPR, um agradecimento especial àquela que dedicou sua vida aos cuidados dos pequenos pacientes e suas doenças de Pele.

À Professora Carmem Maria Sales Bonfim, Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR, por acolher e se dedicar integralmente às crianças com imunodeficiências dando a elas uma esperança de lutar pela vida.

À Dr.^a Susana Giraldi, Serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR, pelos ensinamentos fundamentais em Dermatologia Pediátrica.

Ao Prof. Dr. Dinarte José Giraldi, Departamento de Pediatria – UFPR.

Ao Prof. Dr. Rubens Cat, chefe do Departamento de Pediatria – UFPR.

Aos professores, médicos, enfermeiros, residentes, especializandos, mestrandos, doutorandos e funcionários do Departamento de Pediatria – UFPR.

À Angélica Vasselai, amiga e companheira de Residência Médica em Pediatria, especialização em Dermatologia Pediátrica e mestrado, por me ajudar a continuar sempre em frente e contribuir para a realização deste trabalho.

Às amigas Daniela Carreiro de Almeida, Lygia Maria Coimbra e Juliana Puppi pela constante preocupação e apoio.

À Prof.^a Dr.^a Mônica Nunes Lima Cat, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria – UFPR.

Ao médicos e funcionários do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas – UFPR.

Ao Hospital de Clínicas, representado pelo Diretor Geral Prof. Dr. Giovanni Lodo; Setor de Ciências da Saúde, representado pelo Prof. Dr. Rogério Andrade Mulinari e a Universidade Federal do Paraná, representado pelo Magnífico Reitor Prof. Dr. Carlos Augusto Moreira Junior.

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) é uma imunodeficiência primária rara de transmissão genética recessiva, ligada ao cromossomo X e que teve recentemente descoberto o gen responsável por codificar a proteína WASp (*Wiskott-Aldrich Syndrome protein*). A WASp está presente exclusivamente no citoplasma de células hematopoéticas e exerce função reguladora em eventos sinalizadores intracelulares e também de reorganização do citoesqueleto em resposta a estímulos determinando alterações na ativação, locomoção e migração celular. Por participar ativamente de importantes processos celulares a WASp é responsável por manifestações clínicas diversas, dentre elas as alterações cutâneas. A clássica tríade clínica da SWA composta por trombocitopenia, imunodeficiência e eczema semelhante à dermatite atópica, quando presente auxilia na realização do diagnóstico precoce. **Objetivo:** O presente estudo se propõe a avaliar as manifestações cutâneas em pacientes com SWA submetidos à TCTH no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. **Resultados:** Foram avaliados retrospectivamente todos os pacientes diagnosticados com SWA e submetidos à TCTH no referido serviço entre os anos de 1992 a 2007. A população foi composta por 24 meninos, 21 da raça branca e três da raça negra com idade média de 29 meses no momento do diagnóstico da síndrome. Manifestações clínicas ocorreram ao nascimento em 11 pacientes com dois casos de eczema. Na história clínica as manifestações dermatológicas observadas foram eczema (n=21), petéquias e equimoses (n=19) e infecção de pele (n=9). Sintomas sistêmicos de sangramento foram relatados por 18 pacientes enquanto as infecções de repetição estavam presentes em 20 casos. A tríade clínica clássica da SWA foi constatada em 46% dos pacientes e havia história familiar positiva para SWA em 13 casos. No exame físico pré-transplante observou-se que o sintoma cutâneo mais frequentemente relatado foi o eczema semelhante à dermatite atópica em 71% dos casos, seguido das petéquias e equimoses 58% e infecções cutâneas em 17% dos pacientes. **Conclusão:** Desta forma pode-se concluir que as manifestações cutâneas nos pacientes com SWA são extremamente frequentes, sobretudo o eczema semelhante ao encontrado na Dermatite Atópica.

Palavras-chave: Eczema; Síndrome de Wiskott-Aldrich; Transplante de Medula Óssea.

ABSTRACT

Introduction: Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is a rare primary immunodeficiency inherited in an X-linked recessive pattern, and caused by mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp) gene. WASp is a cytoplasmic protein present exclusively in hematopoietic cells that has a regulatory role in intracellular signaling events and also in the cytoskeleton rearrangement, cell motility and migration. Due to its active role in important cellular processes WASp is responsible for a range of clinical manifestations, amongst which cutaneous disorders. A clinical triad of thrombocytopenia, immunodeficiency, and eczema similar to atopic dermatitis. When present they assist in the early diagnosis of WAS. **Objective:** The current study aims to evaluate the cutaneous manifestations in patients with WAS that underwent hematopoietic stem cell (HSC) transplantation in the HC-UFPR. **Results:** All patients with WAS that underwent HSC transplantation from 1992 to 2007 were retrospectively studied. In a total of 24 boys, 21 white and 3 black boys, the mean age at the time of diagnosis was 29 months. In the time of birth, 11 patients presented cutaneous manifestations (2 eczemas). In clinical outcome the cutaneous manifestations observed were eczema (n=21), petechiae and ecchymosis (n=19) and skin infection (n=9). Signs of systemic bleeding were reported by 18 patients and repetitive infections by 20 patients. The WAS classic clinical triad was present in 46% of the patients and 13 of them presented family history of WAS. The physical examination prior to HSC transplantation revealed the eczema, similar to atopic dermatitis, as the most frequent cutaneous symptom present in 71% of the patients, followed by petechiae and ecchymosis present in 58% of the patients, and cutaneous infections in 17%. **Conclusion:** Therefore we can conclude that cutaneous manifestations in patients with WAS are extremely frequent, mainly eczema atopic dermatitis-like.

Keywords: Eczema; Wiskott-Aldrich syndrome; Bone Marrow Transplantation.

LISTA DE QUADROS

1	OS 10 SINAIS DE ALERTA PARA IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA, SEGUNDO A SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA E O GRUPO BRASILEIRO DE IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA	19
2	ESCORE DE GRAVIDADE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PRESENTES NA SWA.....	32

LISTA DE FIGURAS

1	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PROPOSTOS PARA SWA PELO GRUPO PAN-AMERICANO DE IMUNODEFICIÊNCIA E A SOCIEDADE EUROPÉIA DE IMUNODEFICIÊNCIAS.....	22
2	RELAÇÃO ENTRE O DIAGNÓSTICO INICIAL PROPOSTO E A HISTÓRIA FAMILIAR DE SWA.....	50
3	SINAIS MENORES DE ATOPIA: XEROSE E HIPOCROMIA RESIDUAL	51
4	SINAIS MENORES DE ATOPIA: DUPLA PREGA PALPEBRAL E TUBÉRCULO LABIAL PROEMINENTE	52
5	ERITEMA CUTÂNEO INTENSO NOS MEMBROS INFERIORES, ESCORIAÇÕES E CROSTAS HEMÁTICAS	53
6	ERITEMA CUTÂNEO NA FACE	53
7	LESÕES ERITEMATOSAS, NUMULARES NOS MEMBROS INFERIORES.....	53
8	LESÕES DE MOLUSCO CONTAGIOSO NO ABDOME	55
9	MOLUSCO CONTAGIOSO DISSEMINADO NA FACE E EQUIMOSE	55
10	PETÉQUIAS NOS MEMBROS SUPERIORES	55
11	EQUIMOSSES NOS MEMBROS INFERIORES.....	55
12	DESCAMAÇÃO NO COURO CABELUDO E LESÕES CROSTOSAS SECUNDÁRIAS À COÇADURA	56
13	INTERCORRÊNCIA DERMATOLÓGICA EM PACIENTE COM SWA PÓS-TCTH: VASCULITE CUTÂNEA.....	58

LISTA DE GRÁFICOS

1	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM SWA CONFORME O DIAGNÓSTICO REALIZADO NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO	44
2	PERCENTUAL DE PACIENTES EM QUE HAVIA DESCRIÇÃO DE ECZEMA NA HISTÓRIA CLÍNICA.....	45
3	DISTRIBUIÇÃO DOS TIPOS DE INFECÇÃO CUTÂNEA RELATADOS NA HISTÓRIA CLÍNICA.....	46
4	DISTRIBUIÇÃO DAS INFECÇÕES SISTÊMICAS RELATADAS NA HISTÓRIA CLÍNICA.....	46
5	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME A PRIMEIRA CONTAGEM PLAQUETÁRIA	48
6	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME O VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO NA PRIMEIRA CONTAGEM REALIZADA	48
7	NÚMERO DE PACIENTES QUE APRESENTARAM A TRIÁDE CLÁSSICA DA SWA.....	49
8	AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM SWA QUANTO A HISTÓRIA FAMILIAR DA SÍNDROME	50
9	SINAIS MENORES DE ATOPIA ENCONTRADOS NO EXAME FÍSICO DE PELE PRÉ-TRANSPLANTE.....	52
10	NÚMERO DE PACIENTES COM ERITEMA CUTÂNEO NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE	54
11	NÚMERO DE PACIENTES COM ERITEMA CUTÂNEO NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE CONFORME O SEGMENTO CUTÂNEO.....	54
12	DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES COM SWA QUE APRESENTARAM ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS NO EXAME FÍSICO PRÉ- TCTH.....	56
13	DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE TRANSPLANTES NOS PACIENTE COM A SWA CONFORME O ANO NO PERÍODO DE 1992 A 2007	57
14	DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE INTERCORRÊNCIAS DERMATOLÓGICAS NO PÓS-TRANSPLANTES NOS PACIENTES COM A SWA.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BANPESQ	- Banco Nacional de Pesquisa
CAA	- Células apresentadoras de antígenos
CD4	- <i>Cluster of differentiation 4</i>
CD8	- <i>Cluster of differentiation 8</i>
DECH	- Doença do enxerto contra hospedeiro
EBV	- Epstein-Barr vírus
fl	- Femtolitros
FLG	- Filagrina
HC	- Hospital de Clínicas
Ig	- Imunoglobulina
IgA	- Imunoglobulina classe A
IgE	- Imunoglobulina classe E
IgG	- Imunoglobulina classe G
IgM	- Imunoglobulina classe M
IL	- Interleucina
INF	- Interferon
IVAS	- Infecção de Vias Aéreas Inferiores
MO	- Medula óssea
pH	- Potencial hidrogeniônico
PTI	- Púrpura trombocitopênica idiopática
RNA _m	- <i>Ribonucleic acid messenger</i>
SI	- Sinapse imunológica
SNC	- Sistema Nervoso Central
SWA	- Síndrome de Wiskott-Aldrich
TCTH	- Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
TGI	- Trato gastrointestinal
TGU	- Trato genitourinário
Th	- Linfócito T <i>helper</i>
TMO	- Transplante de medula óssea
TNF	- <i>Tumor necrosis factor</i>
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VPM	- Volume Plaquetário Médio
WASp	- <i>Wiskott-Aldrich Syndrome Protein</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	OBJETIVOS	15
1.1.1	Objetivo Geral	15
1.1.2	Objetivos Específicos	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	O SISTEMA IMUNOLÓGICO	16
2.1.1	Componentes do Sistema Imunológico	16
2.1.1.1	Sistema inato	16
2.1.1.2	Sistema adaptativo	17
2.2	ALTERAÇÕES DO MECANISMO IMUNE	18
2.3	SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH	20
2.3.1	Histórico	20
2.3.2	Manifestações Clínicas Presentes na SWA	21
2.3.3	Alteração Genética da Proteína da Síndrome de Wiskott-Aldrich	23
2.3.4	Plaquetopenia e WASp	25
2.3.5	Repercussões da SWA sobre o Sistema Imunológico	27
2.3.6	SWA, Doenças Auto-Imunes e Doenças Malignas	30
2.3.7	Dermatite Atópica e o Eczema na SWA	32
2.3.8	Tratamento da SWA	34
2.3.8.1	Modalidades terapêuticas utilizadas na SWA	34
2.3.8.2	Transplante de células-tronco hematopoéticas na SWA	36
2.3.9	Sobrevida dos Pacientes com SWA	39
3	MATERIAL E MÉTODOS	40
3.1	TIPO DO ESTUDO	40
3.2	POPULAÇÃO E PERÍODO DE ESTUDO	40
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	40
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	40
3.5	INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	41
3.6	CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	41

3.7	DOCUMENTAÇÃO ICONOGRÁFICA.....	43
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
3.9	FONTE DE DADOS BIBLIOGRÁFICOS	43
4	RESULTADOS	44
4.1	CARACTERÍSTICAS DE DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A IDADE, GÊNERO E RAÇA	44
4.2	DIAGNÓSTICO REALIZADO NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO	44
4.3	APRESENTAÇÃO CLÍNICA AO NASCIMENTO	45
4.4	HISTÓRIA CLÍNICA	45
4.4.1	Alterações Dermatológicas Relatadas na História Clínica	45
4.4.2	Sintomas Sistêmicos Relatados na História Clínica	46
4.4.3	Avaliação das Alterações Plaquetárias dos Pacientes com SWA.....	47
4.4.3.1	Determinação da contagem plaquetária dos pacientes com SWA	47
4.4.3.2	Avaliação do volume plaquetário médio.....	48
4.4.4	Avaliação da Presença dos Dados Referentes à Tríade Clínica Clássica da SWA nos Casos Avaliados	49
4.5	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM SWA COM RELAÇÃO AOS DADOS DA HISTÓRIA MÓRBIDA FAMILIAR	49
4.6	EXAME FÍSICO CUTÂNEO NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE.....	51
4.7	AVALIAÇÃO DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS REALIZADO NOS CASOS DE SWA	57
4.8	AVALIAÇÃO DO ECZEMA CUTÂNEO NO PERÍODO PÓS-TCTH.....	59
5	DISCUSSÃO	60
6	CONCLUSÕES	69
	REFERÊNCIAS.....	70
	APÊNDICE - PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS.....	75
	ANEXOS	
	ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS EM SERES HUMANOS DO HC-UFPR	80
	ANEXO 2 - APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO	82

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) é uma forma rara de imunodeficiência primária descrita pela primeira vez em 1937 que teve seu defeito molecular elucidado somente anos mais tarde, na década de 90 (NOTARANGELO; MIAO; OCHS, 2008).

A descoberta da alteração genética possibilitou o esclarecimento de várias lacunas existentes na fisiopatologia da SWA. A proteína da SWA (*Wiskott-Aldrich Syndrome protein* - WASp), resultado da mutação genética, está presente em todas as células da linhagem hematopoética e é responsável por uma importante função na reorganização do citoesqueleto e sinalização destas células, interferindo em diversas funções e portanto desencadeando manifestações clínicas multissistêmicas. Além disto, a descoberta da mutação foi determinante para a diferenciação de dois espectros clínicos da doença, uma forma mais branda composta basicamente por trombocitopenia com plaquetas pequenas – Trombocitopenia ligada ao X, e a forma completa e geralmente grave da doença ou SWA. A localização da mutação assim como seus efeitos na expressão da proteína são determinantes para a correlação genótipo-fenótipo, extensamente relatada na literatura (HUMBLET-BARON et al., 2007; NOTARANGELO; NOTARANGELO; OCHS, 2005; OCHS; THRASHER, 2006).

O defeito de reorganização do citoesqueleto determinado pela alteração da WASp desencadeia alterações na ativação, locomoção e migração celular, é também um importante elemento para a ativação das sinapses imunológicas, desta forma dificultando que o sistema imune exerça adequadamente suas funções. Em decorrência da participação da WASp nos processos de formação e diferenciação leucocitária, assim como sua interferência na atividade de linfócitos T e B, ocorre deficiência imune celular e humoral e clinicamente são observadas as infecções de repetição. A pele é um órgão de relação com o meio e, portanto mais susceptível ao contato com agentes potencialmente causadores de doenças infecciosas. Assim, as infecções cutâneas bacterianas e virais são freqüentes na SWA (ORANGE et al., 2004).

Caracteristicamente, ocorre na SWA, plaquetopenia com plaquetas pequenas decorrentes provavelmente do defeito na reorganização do citoesqueleto celular e

destruição plaquetária periférica. Estas alterações determinam o surgimento dos sinais clínicos de sangramento, na pele são observadas petéquias e equimoses, sinalizadores para o diagnóstico da síndrome (SHCHERBINA et al., 1999a; ZHU et al., 1997).

Outra manifestação cutânea importante para a caracterização da SWA é o eczema. Clinicamente manifesta-se de maneira semelhante a Dermatite atópica (DA), com lesões eritematosas e pruriginosas, no entanto com características diferentes em relação ao surgimento das lesões, havendo poucas descrições do eczema presente na SWA (BRADLEY et al., 2001; HURWITZ; PALLER; MANCINI, 2006).

A primeira descrição da doença relata as clássicas manifestações de eczema, plaquetopenia e infecções de repetição que compõe a tríade clínica da SWA. Atualmente sabe-se que nem todos os pacientes obrigatoriamente irão apresentar o conjunto destes sintomas. Há formas leves da doença em que os pacientes manifestam somente trombocitopenia. Contudo, a presença da tríade clássica auxilia na realização de um diagnóstico e tratamento mais precoce, proporcionando aos pacientes a possibilidade de um melhor resultado terapêutico (SULLIVAN et al., 1994; ORANGE et al., 2004).

Além das manifestações relacionadas à tríade clínica é bastante comum o desenvolvimento de doenças auto-imunes e malignidades nos pacientes com SWA. O mecanismo exato relacionado a estas manifestações até o momento não é claro. É possível que as modificações imunológicas presentes na SWA provoquem perda da tolerância imunológica desencadeando uma agressão dos componentes do sistema imune ao próprio organismo, caracterizando as manifestações auto-imunes. Da mesma forma o desenvolvimento de doenças malignas nestes pacientes deve ser elucidado, sabe-se que ocorre com mais frequência as doenças linforreticulares, em especial os linfomas de células B relacionados à presença do Epstein-Barr vírus (EBV).

O tratamento destes pacientes inclui a utilização de medidas farmacológicas (antibióticos, imunossupressores) e procedimentos cirúrgicos como a esplenectomia. O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH), no entanto, constitui-se no único tratamento curativo para estes pacientes com SWA.

As alterações cutâneas são importantes sinalizadores para o diagnóstico desta síndrome rara e devem ser identificadas por profissionais de saúde que prestam atendimento primário para a faixa etária pediátrica a fim de que o diagnóstico seja prontamente estabelecido. O reconhecimento precoce da SWA possibilita melhor prognóstico para os pacientes.

Poucos estudos na literatura avaliaram as manifestações clínicas presentes na síndrome, sua evolução antes e após tratamento curativo, procurando traçar um perfil clínico destes pacientes. A literatura é ainda mais escassa com relação às manifestações cutâneas presentes na SWA e suas repercussões na vida dos pacientes. Estas constatações, associado ao fato do Serviço de TMO do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná ser referência nacional para o tratamento de pacientes com SWA, motivou o estudo das manifestações cutâneas neste grupo de pacientes.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Traçar o perfil clínico dos pacientes com SWA submetidos a Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) no HC-UFPR, com ênfase nas manifestações cutâneas.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Determinar as alterações cutâneas presentes nos pacientes com SWA submetidos a TCTH no HC-UFPR.
- Avaliar a frequência de dermatoses nos pacientes com SWA submetidos a TCTH no HC-UFPR.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Imunidade é uma palavra derivada do latim *immunis* que significa livre de encargos (FORTE, 2004). O sistema imunológico é aquele responsável por reconhecer substâncias estranhas ao organismo e promover uma resposta específica contra elas. Diversos órgãos e células altamente especializadas fazem parte deste complexo mecanismo (GRUMACH, 2001).

2.1.1 Componentes do Sistema Imunológico

2.1.1.1 Sistema inato

Os componentes do sistema imunológico inato respondem a uma injúria sempre da mesma maneira, sem especificidade imunológica, caracterizando uma resposta imune inespecífica. Fazem parte do sistema imune inato as barreiras físicas e químicas, fagócitos, sistema de complemento, proteínas da fase aguda e célula natural *killer* (FORTE, 2004; GRUMACH, 2001).

As barreiras são compostas pelos epitélios e produtos de secreções glandulares da pele e mucosas. Substâncias secretadas por células epiteliais e glândulas, diferenças de pH, sistema ciliar e peristaltismo intestinal atuam como microbicidas, seja por sua ação química ou motora. As células fagocitárias são os leucócitos polimorfonucleares e mononucleares com capacidade de realizar fagocitose (englobamento de microorganismos e outras partículas com posterior eliminação através da digestão). O sistema de complemento compreende um conjunto de proteínas que atuam em cascata e que tem como produto final a formação de substâncias quimiotáticas que irão participar ativamente do processo de inflamação e de morte celular. As proteínas

da fase aguda estão presentes no início do processo inflamatório em resposta a agentes agressores. E finalmente, a célula natural *killer*, considerada uma célula de origem linfóide que não possui receptores de linfócitos B ou linfócitos T, freqüentemente designada de linfócito não-T e não-B. Apresenta característica de citotoxicidade, e seus grânulos citoplasmáticos possuem perforinas que quando liberadas irão determinar lise celular (FORTE, 2004; GRUMACH, 2001).

2.1.1.2 Sistema adaptativo

Diferente da resposta inata, a adaptativa é considerada específica dependendo do patógeno a ser eliminado. O sistema adaptativo é composto por linfócitos T e linfócitos B. Os linfócitos são células pequenas e indistinguíveis a microscopia ótica. Sua diferenciação se deve a presença de receptores de superfície celular (FORTE, 2004; GRUMACH, 2001).

Os linfócitos T são os responsáveis pela resposta imune celular. Possuem em sua superfície os receptores de células T que irão conferir especificidade à célula. Estes receptores identificam aquilo que é próprio de cada indivíduo e, desta forma, detectam o que não é próprio e ativam o mecanismo imune contra substâncias estranhas. Para adquirir a capacidade de reconhecer antígenos próprios os linfócitos T passam por uma fase de maturação no timo. Após a fase tímica estes linfócitos se dirigem aos órgãos linfóides secundários (linfonodos, baço e tecido linfóide associado à mucosa) e ali permanecem até posterior ativação da resposta imune adaptativa através do contato e reconhecimento de antígenos estranhos ao organismo. Nestes órgãos secundários ocorrerá a diferenciação destes linfócitos em subpopulações: linfócitos T citotóxicos, linfócitos T auxiliares e T reguladores. Os linfócitos T citotóxicos ou também chamados linfócitos T CD8, devido ao receptor de superfície, são responsáveis por lise de células infectadas, lise direta de microorganismos e também de células tumorais. Os linfócitos T auxiliares ou CD4 possuem a função de estimular linfócitos B

aumentando a produção de anticorpos, induzem também linfócitos T citotóxicos na destruição de células infectadas. Os linfócitos T reguladores ou TREGS, ao contrário, controlam a resposta imunológica sendo este um mecanismo fundamental para o equilíbrio do sistema imunológico (FORTE, 2004; GRUMACH, 2001).

Os linfócitos B compõem a imunidade humoral, sendo responsáveis basicamente pela proteção contra agentes extracelulares presentes no plasma e secreções. Os linfócitos B assim como os linfócitos T derivam de uma célula progenitora da medula óssea e migram para os órgãos linfóides periféricos para completar sua maturação. Após o contato com um antígeno específico uma parte dos linfócitos B sofre diferenciação e inicia produção de anticorpo, passando a ser denominado de plasmócito. Ao final deste processo de eliminação do antígeno, linfócitos B apresentarão especificidade antigênica ou memória imunológica. Os anticorpos constituem o sistema de reconhecimento dos linfócitos B e são denominados imunoglobulinas (Ig), divididas em 5 classes: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD. Após um primeiro contato com um antígeno específico são produzidas imunoglobulinas da classe IgM e nos contatos subseqüentes IgG, IgA ou IgE, dependendo do estímulo antigênico. Isto se deve a capacidade de memória presentes tanto em linfócitos B quanto em linfócitos T (FORTE, 2004; GRUMACH, 2001).

2.2 ALTERAÇÕES DO MECANISMO IMUNE

O equilíbrio de todos os componentes descritos é imprescindível para o funcionamento adequado da resposta imunológica. Durante séculos acreditou-se que as ações do sistema imunológico desencadeariam somente benefícios ao organismo. Somente no ano de 1949, Burnet e Fenner introduziram o conceito imunológico de "próprio" e "não próprio", fundamental para a compreensão de tolerância imunológica e auto-imunidade. A tolerância imunológica desenvolve-se desde a embriogênese persistindo ao longo da vida e é fundamental para a preservação de órgãos e tecidos dos indivíduos. É em função da tolerância a antígenos próprios ou autotolerância,

que o sistema imunológico não ataca seus próprios componentes (BURNS et al., 2004; FORTE, 2004). Nos órgãos linfóides centrais e periféricos ocorre a destruição de células imaturas e células maduras com potencial de auto-agressão, o que caracteriza a auto-reatividade fisiológica. A auto-reatividade patológica ocorre quando existe falha no mecanismo de tolerância imunológica caracterizando o mecanismo de desenvolvimento das doenças auto-imunes. Neste caso, o sistema imunológico não reconhece partículas próprias ao organismo e inicia uma agressão contra si mesmo (GRUMACH, 2001).

Alteração em algum componente da imunidade levando a um déficit de seu funcionamento caracteriza um estado de imunodeficiência. Bruton, em 1952, fez a primeira referência a uma deficiência do sistema imunológico ao descrever uma criança com infecções de repetição e ausência de anticorpos (GRUMACH, 2001).

A imunodeficiência pode ser adquirida no decorrer da vida de um indivíduo. Estando presente ao nascimento é chamada de imunodeficiência primária ou congênita.

A Sociedade Brasileira de Pediatria em conjunto com o Grupo Brasileiro de Imunodeficiência Primária chamam a atenção para 10 sinais de alerta de imunodeficiência primária (quadro 1):

QUADRO 1 - OS 10 SINAIS DE ALERTA PARA IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA, SEGUNDO A SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA E O GRUPO BRASILEIRO DE IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA

1. Duas ou mais Pneumonias no último ano
2. Quatro ou mais novas Otites no último ano
3. Estomatites de repetição ou Monilíase por mais de dois meses
4. Abscessos de repetição ou ectima
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia)
6. Infecções intestinais de repetição / diarreia crônica
7. Asma grave, Doença do colágeno ou Doença auto-imune
8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por Micobactéria
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à Imunodeficiência
10. História familiar de imunodeficiência

FONTE: Bragid (2008)

Bonilla et al., em 2005, estimaram a incidência das imunodeficiências primárias em 1:2000 nascidos vivos. Notarangelo et al. (2006) constataram mais de 120 diferentes doenças com comprometimento imune primário.

Dentre as imunodeficiências primárias encontra-se a Síndrome de Wiskott-Aldrich.

2.3 SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

2.3.1 Histórico

A síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) é uma forma de imunodeficiência primária rara de transmissão genética recessiva, que afeta de 1 a 10 meninos a cada 1 milhão de nascidos vivos e ocorre em 2 a 8% dos pacientes com imunodeficiência primária (JIN et al., 2004; LEE et al., 2008; ORANGE et al., 2004). Foi descrita pela primeira vez em 1937 por Wiskott ao identificar três meninos com trombocitopenia, eczema, diarreia com sangue, febre e infecções bacterianas recorrentes (NOTARANGELO; MIAO; OCHS, 2008).

A determinação da característica genética de doença ligada ao cromossomo X ocorreu em 1954 por Aldrich et al. e a partir de então a síndrome obteve sua denominação completa (ALDRICH; STEINEBERG; CAMPBELL, 1954; NOTARANGELO; MIAO; OCHS, 2008).

Somente em 1994 foi identificado e mapeado o defeito molecular, que afeta o gene WAS (*Wiskott-Aldrich Syndrome*) localizado no braço curto do cromossomo X (OCHS; THRASHER, 2006; SHCHERBINA; ROSEN; REMOLD-O'DONNELL, 1999a). Este gene é responsável por codificar uma proteína reguladora presente no citoplasma de células da linhagem hematopoéticas denominada WASp (*Wiskott-Aldrich Syndrome Protein*). Por se tratar de uma doença ligada ao cromossomo X os meninos manifestam as características da síndrome enquanto as meninas geralmente são

apenas portadoras do gene alterado e clinicamente assintomáticas. Contudo, já existem 20 meninas com SWA descritas na literatura, segundo Lee et al. (2008).

2.3.2 Manifestações Clínicas Presentes na SWA

As manifestações clínicas encontradas na SWA são decorrentes da alteração molecular da proteína e sua implicação na função das células hematopoéticas. Os pacientes apresentam infecções de repetição em função das alterações na imunidade celular e humoral. Os sinais de sangramento são secundários ao defeito plaquetário (quantitativo e qualitativo), extremamente comuns e potencialmente fatais (ORANGE et al., 2004).

A pele é um dos primeiros órgãos acometidos, com manifestações de sangramento (petéquias e equimoses), infecções de repetição (bacterianas e virais) e eczema semelhante à dermatite atópica. Componente da tríade clínica clássica originalmente descrita por Wiskott em 1937, o eczema pode estar presente em até 80% dos pacientes (SULLIVAN et al., 1994). Porém, poucos são os estudos que relatam com detalhes esta manifestação clínica que apesar de não ser um risco potencial de morte é causa de importante desconforto e piora da qualidade de vida destas crianças sendo ainda um valioso auxiliar na suspeita diagnóstica da SWA.

Mesmo após a descoberta e mapeamento do gene responsável pela SWA as manifestações clínicas são peças fundamentais para o diagnóstico da síndrome, até porque não são todos os centros médicos que dispõe da tecnologia necessária para identificação do defeito molecular da proteína.

O Grupo Pan-Americano de Imunodeficiência e a Sociedade Européia de Imunodeficiências propuseram em 1999 critérios diagnósticos para as imunodeficiências, dentre elas a SWA (CONLEY; NOTARANGELO; ETZIONI, 1999) (figura 1).

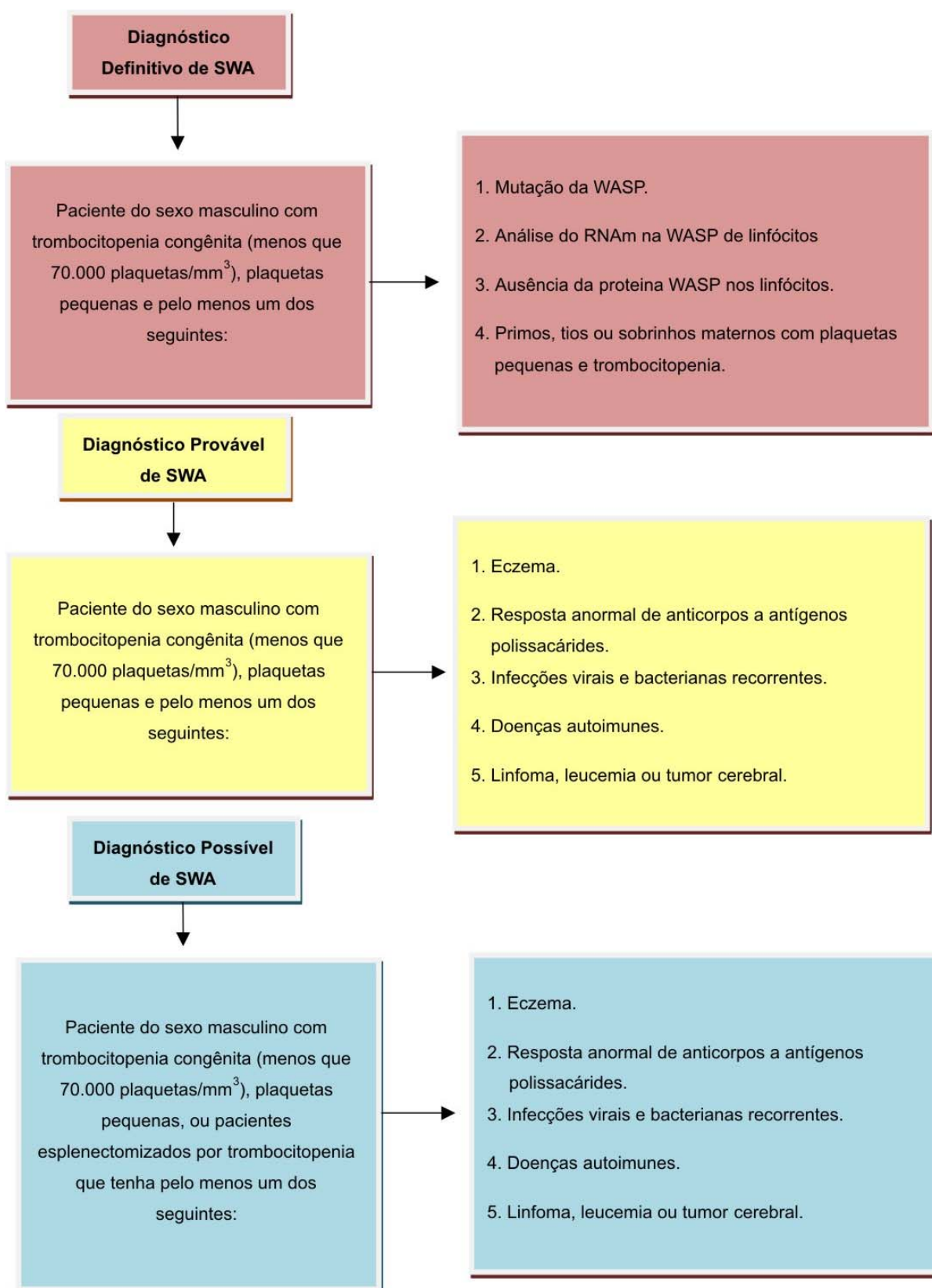


FIGURA 1 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PROPOSTOS PARA SWA PELO GRUPO PAN-AMERICANO DE IMUNODEFICIÊNCIA E A SOCIEDADE EUROPÉIA DE IMUNODEFICIÊNCIAS

2.3.3 Alteração Genética da Proteína da Síndrome de Wiskott-Aldrich

O gene mutante encontrado na SWA está localizado no braço curto do cromossomo X, possui 12 exons e 1823 pares de bases. Ele codifica uma proteína intracelular composta por 502 aminoácidos designada WASp que é expressa exclusivamente no citoplasma de células hematopoéticas e que desempenha importantes funções neste grupo celular.

A WASp pertence a um grupo de proteínas responsável por transmitir sinais da superfície celular ao citoesqueleto, participando diretamente da dinâmica de diversas atividades celulares. A reorganização do citoesqueleto celular, uma importante função desempenhada pela WASp, culmina com a ativação celular e promoção da motilidade da célula (NOTARANGELO; NOTARANGELO; OCHS, 2005). A proteína defeituosa determina alterações de fagocitose, deficiência de mobilidade das células imunes, interferência nos receptores celulares de superfície e de citoesqueleto, alteração de ativação celular e de produção de plaquetas (BURNS et al., 2004). A variedade de funções que esta proteína desempenha nas células demonstra que são muitas as manifestações clínicas encontradas nos pacientes com a síndrome.

Já foram identificadas mais de 400 mutações únicas no gene WASp distribuídas em seus 12 exons (IMAI; NONOYAMA; OCHS, 2003; LEE et al., 2008). Os genes mutantes serão responsáveis por produção de uma proteína com função prejudicada e anormal ou até mesmo por ausência de produção da WASp. Clinicamente os pacientes irão apresentar a forma clássica da doença, denominada de SWA quando a mutação genética determinar a ausência total da expressão protéica (WASp negativa). Nos casos em que a proteína estiver presente (WASp positiva), porém com sua função prejudicada, a clínica é caracterizada por uma forma mais branda da doença designada de Trombocitopenia ligada ao X. São os dois espectros de uma mesma doença (IMAI et al., 2004).

A localização da mutação assim como seus efeitos na expressão da proteína são determinantes, mas não os únicos fatores que interferem na variação das

manifestações clínicas da doença (HUMBLET-BARON et al., 2007; NOTARANGELO; NOTARANGELO; OCHS, 2005; OCHS; THRASHER, 2006). De maneira geral as mutações presentes nos três primeiros exons são responsáveis por manifestações clínicas mais brandas. Naquelas mutações onde há ausência total da expressão protéica, o que ocorre na maioria dos casos, as manifestações observadas geralmente serão mais graves (BURNS et al., 2004; HUMBLET-BARON et al., 2007). A análise da mutação genética não deve ser considerada como fator único determinante do fenótipo, visto que uma alteração em uma mesma localização pode ser responsável por diferentes graus de manifestações clínicas. Isto provavelmente é decorrente da participação de fatores externos e de outras características genéticas (BURNS et al., 2004).

IMAI et al. acompanharam no Japão 50 pacientes com mutações no gene WASp e analisaram a evolução clínica e o genótipo procurando demonstrar se havia relação entre fenótipo e genótipo. Os pacientes WASp negativos apresentaram infecções, episódios de sangramento gastrointestinal e intracraniano e malignidade mais freqüentemente que os pacientes WASp positivos. Além disto, a presença de eczema semelhante à dermatite atópica foi mais grave e de difícil controle no grupo de pacientes em que não havia expressão protéica (IMAI et al., 2004). Alguns autores já haviam conseguido demonstrar esta relação, enquanto outros não (JIN et al., 2004; SCHINDELHAUER et al., 1996). Em outro estudo nos EUA, ZHU et al. analisaram as características da mutação genética em 48 pacientes e concluíram que as alterações presentes nas porções mais centrais do gene interferem de forma mais expressiva na função protéica e, portanto estão associadas a apresentações clínicas mais graves (ZHU et al., 1997).

Jin et al. (2004) realizaram um estudo multicêntrico em um centro médico americano e outro italiano e avaliaram 262 pacientes no intuito de relacionar genótipo e fenótipo na SWA. Os autores descreveram que o melhor indicador de fenótipo clínico foi dado pela alteração na WASp, corroborando com a literatura.

Shcherbina, Rosen e Remold-O'Donnell (1999a) questionaram a correlação fenótipo-genótipo devido à variação das manifestações clínicas observadas em pacientes que apresentam a mesma alteração genética molecular.

Existem controvérsias a respeito da relação entre genótipo e fenótipo na SWA, porém a maioria dos autores concorda que a mutação da proteína WASp deva ter um papel crucial no desenvolvimento das manifestações clínicas.

2.3.4 Plaquetopenia e WASp

Trombocitopenia com plaquetas pequenas é um dos componentes da tríade clínica clássica da SWA e é de fato um dado encontrado na totalidade dos pacientes, mesmo naqueles com manifestações leves da síndrome (SHCHERBINA et al., 1999a; ZHU et al., 1997). Apesar de tão freqüente na SWA a sua fisiopatologia não está totalmente esclarecida.

As plaquetas derivam de fragmentos de células precursoras da medula óssea, denominados de megacariócitos. O valor sérico normal varia entre 150.000 e 450.000/ μ l e nos pacientes com SWA é de cerca de 10% do valor normal (SHCHERBINA; ROSEN; REMOLD-O'DONNELL, 1999a) ou habitualmente considerado valor abaixo de 70.000/ mm^3 (CONLEY; NOTARANGELO; ETZIONI, 1999). O volume plaquetário médio (VPM) considerado normal pela maioria dos autores encontra-se entre 7 e 10fl e na síndrome habitualmente está abaixo de 5fl (MULLEN; ANDERSON; BLAESE, 1993; ORANGE et al., 2004).

Sua produção é estimulada pela trombopoietina, hormônio produzido no fígado e rins. Possuem uma vida média sérica de cerca de 7 a 10 dias e posteriormente são destruídas no baço (ABO, 1998; SALLES et al., 2008). Quando estão na corrente sanguínea as plaquetas tem formato discóide e são anucleadas mudando para forma esférica e com longos pseudópodos ao serem ativadas. Elas contêm em seu citoplasma um denso sistema tubular além de organelas como mitocôndrias e diversos grânulos. O citoesqueleto celular fornece suporte para a membrana plasmática e sua reorganização

ocorre em diversos processos biológicos. Trata-se de um mecanismo complexo que depende de vários componentes extracelulares e, como já descrito por diversos autores, provavelmente influenciado geneticamente pela WASp.

Haddad et al. (1999) estudaram as etapas da megacariopoiese *in vitro* na tentativa de demonstrar as possíveis alterações plaquetárias nos pacientes com SWA. Os autores descreveram que o número e morfologia da massa de megacariócitos na medula óssea (MO), além de todas as etapas *in vitro* de formação das plaquetas, incluindo formação de pró-plaquetas e fenômenos de organização das estruturas citoplasmáticas, foram normais tanto à microscopia ótica quanto à microscopia eletrônica. Inclusive, observou-se que o pequeno volume plaquetário nas células circulantes destes pacientes se contrapõe com o volume plaquetário normal *in vitro*. O valor de trombopoietina encontrado também esteve dentro dos limites da normalidade. Ochs et al., em 1980, já haviam demonstrado uma velocidade de substituição plaquetária diminuída ao estudar quatro pacientes com SWA, apesar de uma massa de megacariócitos normal na MO.

Todas estas observações sugerem que as alterações plaquetárias responsáveis pela diminuição do tamanho e número destas células devam ocorrer após sua produção, provavelmente devido a mecanismos periféricos. É possível que o defeito na reorganização do citoesqueleto plaquetário, determinado pela alteração genética, ocorra especialmente nos sinusóides esplênicos desencadeando diminuição do tamanho e destruição celular (HADDAD et al., 1999).

Corroborando com esta hipótese diversos autores descrevem um aumento no número e tamanho das plaquetas circulantes dos pacientes com SWA submetidos à esplenectomia (MULLEN; ANDERSON; BLAESE, 1993; SHCHERBINA; ROSEN; REMOLD-O'DONNELL, 1999a).

Os eventos patológicos que ocorrem nas plaquetas dos pacientes com SWA foram estudados por Shcherbina, Rosen e Remold-O'Donnell (1999a). Eles observaram uma coexistência de macrófagos e plaquetas no baço de pacientes com SWA, situação

que não ocorreu nos pacientes do grupo controle. Isto sugere que exista uma função macrófaga de destruição e remoção celular na SWA.

Lutskiy et al. (2007) demonstraram laboratorialmente que a WASp é uma proteína reguladora da atividade actínica presente no esqueleto da membrana celular fundamental para a estabilidade da mesma. É um importante componente no processo de ligação entre membrana e citoplasma na remodelação celular após a ativação plaquetária. Sua deficiência parece ser determinante para a perda plaquetária precoce.

Um estudo com sapos realizado por Prislovsky et al. (2008), demonstrou que fatores como aumento da fagocitose plaquetária, trombocitopoiese diminuída e presença de anticorpos antiplaquetários podem contribuir para a trombocitopenia. Mesmo após a esplenectomia os valores plaquetários não são normais e possivelmente existem outros fatores responsáveis pela destruição celular encontrada nos pacientes com SWA.

2.3.5 Repercussões da SWA sobre o Sistema Imunológico

Na SWA a gravidade da imunodeficiência varia entre os indivíduos provavelmente influenciada pelo tipo e localização da mutação. As alterações funcionais do sistema imunológico ocorrem tanto a nível celular quanto humoral e há evidências de que a deficiência desta proteína traga consequências mesmo a nível fetal.

Já foi descrita a presença da WASp em precursores de células CD34+ e de outras linhagens celulares, o que mostra que provavelmente esta proteína tenha participação no processo de formação e diferenciação celular. Além disto, a WASp parece ter uma importante função na migração de células progenitoras do fígado fetal para a MO (BURNS et al., 2004). Pacientes com SWA possuem também uma desorganização estrutural dos linfonodos.

Alteração na reorganização do citoesqueleto celular é uma condição bem estabelecida na SWA, já relatada por diversos autores como contribuinte das alterações

plaquetárias e também descrita como fator determinante para as deficiências no sistema imunológico encontradas na síndrome. O citoesqueleto é uma estrutura fundamental para o suporte da membrana plasmática, além de participar ativamente de processos celulares que irão culminar com ativação, locomoção e migração da célula. É também um importante elemento para a ativação das sinapses imunológicas. Sinapse imunológica (SI) é uma interface criada entre duas células do sistema imune, composta por moléculas e filamentos actínicos e responsável por promover a estabilização desta ligação celular e possibilitar que o sistema imune exerça adequadamente suas funções.

Burns et al. (2004) relataram alteração da estrutura molecular nas SI dos pacientes com SWA, que levam a desestabilização da ligação entre linfócitos T e células apresentadoras de antígenos (CAA) o que causa uma deficiência na sinalização celular e conseqüente resposta imune inadequada.

Ochs e Notarangelo (2005) ao estudarem a função e estrutura da WASp detectaram a proteína próxima aos filamentos actínicos na SI formada pelas células natural *killer*. Nos pacientes com SWA estas sinapses possuem menor quantidade de filamentos actínicos o que acarreta uma função citolítica defeituosa.

Para um funcionamento adequado do sistema imune é necessário que as células possuam uma migração adequada, pois são células que se encontram em constante movimento a fim de completarem sua maturação e exercerem suas funções. Dentre as estruturas celulares formadas para auxiliar a mobilidade estão os pseudópodos, extensas protrusões formadas em decorrência de estímulos migratórios que promovem adesão celular e indicam a direção de locomoção (OCHS; NOTARANGELO, 2005).

Na SWA a formação de pseudópodos pelas células dendríticas é falha, ocasionando importantes defeitos de migração, comprometendo a resposta imunológica (OCHS; NOTARANGELO, 2005; SNAPPER et al., 2005). Burns et al., em 2004, descreveram uma deficiência de adesão das células dendríticas na parede endotelial o que dificulta a migração das células de Langerhans da pele para os vasos linfáticos. Em decorrência há uma resposta imune ineficiente.

A deficiência na formação destas estruturas de adesão e migração em células dendríticas parece contribuir para a desorganização da arquitetura esplênica encontrada nestes pacientes (OCHS; NOTARANGELO, 2005).

Resposta quimiotática inadequada de macrófagos e monócitos, deficiência de migração macrofágica, além de processamento inadequado de antígenos fagocitados pelas células dendríticas também fazem parte do comprometimento do sistema imunológico encontrado na SWA (BURNS et al., 2004; IMAI; NONOYAMA; OCHS, 2003; NOTARANGELO, MIAO; OCHS, 2008; OCHS; THRASHER, 2006).

Alterações no sistema imune adaptativo, com diminuição do número circulante de linfócitos T e linfócitos B, são observadas desde os primeiros anos de vida nos pacientes com a síndrome (BURNS et al., 2004; PARK et al., 2004; PARK et al., 2005).

Os linfócitos T exibem morfologia e quimiotaxia anormais, defeito de proliferação e migração e de rearranjo do citoesqueleto quando ativados (BURNS et al., 2004; SNAPPER et al., 2005). A alteração molecular na SWA, que determina ativação irregular dos linfócitos T, tem como consequência a diminuição nos processos de proliferação e sobrevivência celular (HUMBLET-BARON et al. 2007). Burns et al., em 2004, demonstraram maior frequência de apoptose espontânea de linfócitos T.

Park et al. (2004) encontraram deficiência linfocitária principalmente devido a diminuição dos linfócitos *naïve*. Eles sugerem que uma falha importante na produção e maturação celular seja responsável pela diminuição do número de linfócitos com participação direta na fisiopatologia da imunodeficiência.

A função dos linfócitos B também está modificada em consequência da alteração molecular da proteína. São observadas alterações na morfologia celular secundárias à modificações no citoesqueleto, desencadeando defeitos de migração e de quimiotaxia, assim como já observadas em outras células do sistema imune. A produção de anticorpos não está adequada, é freqüente encontrar um aumento na quantidade sérica de IgA e IgE, valores geralmente normais de IgG e IgM normal ou discretamente diminuída. A função imunológica destes linfócitos está comprometida

para as infecções causadas por germes capsulados (NOTARANGELO; NOTARANGELO; OCHS, 2005; ORANGE et al., 2004; OCHS; THRASHER, 2006; PARK et al., 2005).

2.3.6 SWA, Doenças Auto-Imunes e Doenças Malignas

Nos pacientes com SWA ocorre um aumento na frequência de manifestações auto-imunes e de doenças malignas. Poucos são os estudos que explicam a fisiopatologia relacionada a estas duas complicações.

A incidência das doenças auto-imunes varia de 40% (SULLIVAN et al., 1994) a 72% (DUPUIS-GIROD et al., 2003). Estas complicações são consideradas importante causa de morbimortalidade e seu aparecimento não está relacionado com a intensidade da mutação genética, podendo surgir mesmo nos casos em que a alteração molecular da proteína é branda (BURNS et al., 2004; IMAI et al., 2004).

As alterações funcionais dos linfócitos T, linfócitos B, macrófagos, e células dendríticas decorrentes da mutação protéica provavelmente acarretam uma alteração no sistema imune o que leva a perda de tolerância imunológica. A perda da tolerância imunológica desencadeia uma agressão dos componentes do sistema imune ao próprio organismo, caracterizando as manifestações auto-imunes (BURNS et al., 2004).

A interleucina-2 é uma citocina que possui importância fundamental na manutenção da tolerância imunológica periférica. Sua produção, pelos linfócitos T de pacientes com SWA está diminuída, contribuindo para o desenvolvimento das doenças auto-imunes (SCHURMAN; CANDOTTI, 2003).

As células natural *killer* de pacientes com a síndrome possuem sua função citolítica defeituosa, como já foi descrito anteriormente. Em decorrência ocorre um aumento na frequência de processos infecciosos, como aqueles causados pelo herpes vírus. A incapacidade na eliminação adequada destes agentes infecciosos desencadeia um processo inflamatório crônico que pode ser considerado um fator predisponente para o desenvolvimento de manifestações auto-imunes e também de doenças malignas (SCHURMAN; CANDOTTI, 2003).

Sullivan et al. (1994) realizaram um estudo multicêntrico com 154 pacientes portadores de SWA e encontraram em 40% deles manifestações auto-imunes ou inflamatórias. Anemia hemolítica auto-imune foi o achado mais comum. Estes autores concluíram que os pacientes que apresentam estas manifestações têm risco aumentado para o desenvolvimento de doenças malignas. Em 25% dos pacientes com manifestações auto-imunes houve desenvolvimento de doenças malignas enquanto este valor foi de 5% no grupo de pacientes sem manifestações auto-imunes.

Da mesma forma, Dupuis-Girod et al. (2003), ao estudarem 55 meninos com diagnóstico de SWA em Paris entre os anos de 1980 a 2000, encontraram uma incidência de complicações auto-imunes e inflamatórias de 72%. A anemia hemolítica auto-imune foi a manifestação mais freqüente e considerada como um fator de pior prognóstico. Outro fator de pior prognóstico foi a concentração sérica de IgM elevada previamente à esplenectomia. A maioria das manifestações auto-imunes ocorreu antes dos cinco anos de idade.

Na tentativa de explicar como os pacientes com SWA podem ter ao mesmo tempo manifestações de imunodeficiência e doenças auto-imunes, Humblet-Baron et al. (2007) investigaram as alterações nos linfócitos T reguladores. Habitualmente estes linfócitos têm o papel de controlar a ação dos linfócitos T, função que se encontra alterada nos pacientes com SWA. Em decorrência, estes linfócitos T atuam de maneira inadequada propiciando o surgimento das manifestações auto-imunes.

Pouco se sabe também sobre o mecanismo de desenvolvimento de neoplasias malignas encontradas nestes pacientes. As doenças linforreticulares, em especial os linfomas de células B relacionados à presença do Epstein-Barr vírus (EBV), são as mais comuns (BURNS et al., 2004; OCHS; THRASHER, 2006). Os tumores malignos são mais freqüentes em adolescentes e adultos jovens. Sullivan et al., em 1994, encontraram uma incidência de doenças malignas de 13% com idade média de aparecimento de 9,5 anos. Imai et al. (2004) relataram que os pacientes com a forma clássica da síndrome possuem uma incidência maior de neoplasias quando comparados com pacientes que exibem a forma mais branda ou Trombocitopenia ligada ao X.

A literatura utiliza um escore de gravidade das manifestações clínicas presentes na SWA, que uniformiza a avaliação clínica dos pacientes e orienta os profissionais para a realização do tratamento curativo, descrito no quadro 2 (JIN et al., 2004).

QUADRO 2 - ESCORE DE GRAVIDADE DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PRESENTES NA SWA

Escore 1	Trombocitopenia isolada e plaquetas pequenas, se trombocitopenia for intermitente o escore é 0,5
Escore 2	Pacientes com microtrombocitopenia, história de eczema localizado que responde prontamente as medicações e/ou sofrem eventualmente de complicações respiratórias.
Escore 2,5	Microtrombocitopenia, eczema persistente mas que responde aos tratamentos ou infecções recorrentes que são graves o suficiente para necessitar do uso de antibióticos.
Escore 3	Eczema responsivo ao tratamento e freqüentes infecções que necessitem de antibioticoterapia.
Escore 4	Microtrombocitopenia, eczema persistente e de difícil controle que necessite de uso contínuo de corticóides tópicos e ocasionalmente antibióticos devido a infecção secundária e/ou infecções graves que incluem abscesso, pneumonia (inclui a pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>), meningite, sepsis e infecção recorrente pelo herpes vírus.
Escore 5	Pacientes com SWA ou Trombocitopenia ligada ao X que desenvolvem manifestações de doença auto-imune ou malignidade.

2.3.7 Dermatite Atópica e o Eczema na SWA

O eczema presente na SWA usualmente surge nos primeiros meses de vida e os segmentos cutâneos mais freqüentemente acometidos são o couro cabeludo, flexuras e face. Na forma clássica da doença é um eczema grave com progressiva liquenificação em que os sinais de sangramento provocados pela coçadura ajudam a diferenciá-lo da DA (BRADLEY et al., 2001; HURWITZ; PALLER; MANCINI, 2006).

A DA é uma doença crônica e recidivante mediada por mecanismos de hipersensibilidade cujas manifestações clínica têm início na infância.

As lesões da DA são classicamente divididas em agudas ou crônicas de acordo com características clínicas e imunológicas. Na fase aguda tem-se pápulas eritematosas, intenso prurido, escoriação e exsudação. Estímulos antigênicos ativam a subpopulação de linfócitos Th2 que liberam IL-4, IL-5 e IL-13, promovendo dano celular. Com a progressão da doença, passa a ocorrer principalmente ativação da subpopulação de linfócitos Th1 com liberação de INF- γ , IL-12, TNF- α . Um dos principais indutores dessa inversão de resposta imune é o prurido intenso característico

da doença. Clinicamente as lesões da fase crônica são pápulas fibróticas e acentuação das linhas normais da pele ou liquenificação (LEUNG et al., 2004).

Até alguns anos atrás as alterações imunológicas eram consideradas as principais responsáveis pelo desenvolvimento das manifestações clínicas da DA. A descoberta do gen FLG demonstrou que a alteração genética deve representar um importante papel na fisiopatologia da doença (IRVINE; McLEAN, 2006).

O gen FLG está localizado no cromossomo 1q21, consiste em 3 exons e participa da diferenciação epidérmica terminal das células da camada granulosa. Inicialmente o gen é responsável por codificar uma proteína designada pró-filagrina, principal componente dos grânulos de queratohialina. Sua clivagem dará origem a múltiplas moléculas de filagrina, proteína responsável por agregar a queratina do citoesqueleto dos queratinócito o que resulta em um achatamento celular e posterior modificação das células granulares em escamas anucleares e formação da camada córnea. A filagrina é, portanto um importante elemento na formação do estrato córneo e barreira cutânea, e mutações no gene FLG estão implicadas no desenvolvimento das manifestações clínicas da DA. A variação das alterações na diferenciação dos queratinócitos irá determinar graus variados de perda transepidérmica de água pela barreira cutânea, além de aumento na exposição a agressores externos. Como resultado final encontra-se uma pele xerótica e susceptível ao desenvolvimento de manifestações inflamatórias, características presentes na DA (MORAR et al., 2007) e também observadas na SWA (HURWITZ; PALLER; MANCINI, 2006).

O eczema presente na SWA no entanto apresenta início mais precoce que o da DA, pode-se observar sinais de sangramento nas áreas com lesão e ainda ser de difícil controle (HURWITZ; PALLER; MANCINI, 2006).

A análise de 50 pacientes com SWA demonstrou que a gravidade do eczema possui relação com a variação da mutação protéica. De 27 pacientes considerados WASp-positivo apenas um apresentou manifestação mais grave de eczema em contraste com 11 pacientes de um grupo composto por 23 pacientes WASp-negativo (IMAI et al., 2004). Resultados semelhantes foram encontrados por Jin et al. (2004)

que mostraram que os pacientes com Trombocitopenia ligada ao X apresentam manifestação de eczema mais leve e transitória.

Para controlar o eczema na SWA são aplicados emolientes e corticóides tópicos. Antibióticos são utilizados quando há infecção secundária, o que ocorre com frequência. Em muitos casos o eczema é resistente ao tratamento e persiste até a idade adulta (OCHS; THRASHER, 2006).

A observação de que nas famílias onde há história de atopia as manifestações de eczema nos pacientes com SWA são mais graves, levou à discussão da possibilidade da ligação genética entre atopia e a síndrome (ORANGE et al., 2004).

A semelhança entre a DA e as características do eczema presente nos pacientes com SWA despertou o interesse de Bradley et al. (2001) para a possibilidade do gen da dermatite atópica e o da SWA serem o mesmo. Porém, os resultados mostraram que o gen da SWA ou outro gen de localização bem próxima a este podem estar relacionados com a gravidade das manifestações de atopia. Os autores relatam que serão necessárias novas pesquisas para confirmar esta constatação.

2.3.8 Tratamento da SWA

2.3.8.1 Modalidades terapêuticas utilizadas na SWA

A descoberta da alteração molecular da WASp trouxe avanços a respeito da fisiopatologia da síndrome e possibilitou progresso nas modalidades terapêuticas. Os pacientes que não são tratados apresentam um prognóstico ruim, o óbito ocorre principalmente por infecção, sangramento ou desordens linfoproliferativas (KOBAYASHI et al., 2006).

O estado de imunodeficiência promove um risco aumentado e potencialmente fatal para infecções graves. No intuito de diminuir estes riscos utiliza-se imunoglobulina intravenosa, antibióticos e vacinas. O uso da imunoglobulina sérica teve início na década de 50 para o tratamento de um caso de Agamaglobulinemia congênita de

Bruton e atualmente é largamente utilizada em diversas imunodeficiências (GARCÍA et al., 2007). Na SWA em que há uma resposta imune deficiente principalmente às infecções causadas por germes encapsulados, sua utilização é profilática (OCHS; THRASHER, 2006). No entanto, o emprego de imunoglobulina, antibióticos e vacinas são medidas paliativas para os pacientes com a síndrome (CONLEY et al., 2003). Imai et al. (2004) avaliaram 50 pacientes com SWA e observaram que não houve benefício com o uso de altas doses de imunoglobulina endovenosa em nenhum dos casos estudados.

Para controlar a plaquetopenia e conseqüentemente diminuir o risco de sangramento muitos pacientes com SWA são submetidos à esplenectomia. Esta medida terapêutica é baseada no fato de uma das possíveis causas para a diminuição plaquetária ser a destruição celular que ocorre no baço. Após a esplenectomia muitos pacientes exibem um aumento no número de plaquetas circulantes, porém este procedimento aumenta o risco de septicemia (MULLEN; ANDERSON; BLAESE, 1993; ORANGE et al., 2004; OCHS; THRASHER, 2006; SHCHERBINA; ROSEN; REMOLD-O'DONNELL, 1999a). Um estudo realizado em Londres acompanhou 21 pacientes com SWA de março de 1984 a fevereiro de 1996. Destes, 15 foram submetidos à esplenectomia com boa resposta em 11 e persistência ou recorrência da trombocitopenia em quatro pacientes. Após o procedimento cirúrgico houve um aumento do volume plaquetário médio em todos os pacientes (LITZMAN et al., 1996). Imai et al. (2004) avaliaram 10 pacientes com SWA submetidos à esplenectomia e destes, cinco adquiriram sepsis e meningite por pneumococo. Em função deste achado os autores consideram a indicação da esplenectomia controversa.

A imunoglobulina intravenosa e os corticóides são utilizados como alternativa menos invasiva para tentar controlar a plaquetopenia, porém há poucos benefícios. Sullivan et al. (1994) encontraram um único grupo de pacientes nos quais houve benefício com o uso da imunoglobulina. Foram pacientes submetidos à esplenectomia e que apresentaram Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Este grupo recebeu a

imunoglobulina com o intuito de tratar a PTI. A administração dos corticóides também não trouxe uma melhora clínica substancial a estes pacientes.

2.3.8.2 Transplante de células-tronco hematopoéticas na SWA

Durante séculos tem-se buscado a realização de transplantes de órgãos com finalidade curativa. O TCTH é uma alternativa para o tratamento de diversas doenças neoplásicas e não neoplásicas. Ele representa o único tratamento curativo para a SWA e seu advento trouxe uma mudança significativa na sobrevida destes pacientes, principalmente quando realizado antes dos cinco anos de idade (IMAI; NONOYAMA; OCHS, 2003; LUTSKIY; ROSEN; REMOLD-O'DONNELL, 2005; NOTARANGELO; MIAO; OCHS, 2008).

O primeiro TCTH bem sucedido em uma criança com SWA foi realizado pelo Dr. Fritz Bach no ano de 1968. Após esta data, pacientes com SWA constituem o segundo maior grupo de pacientes com imunodeficiências submetidos a TCTH, superados apenas pelos portadores de imunodeficiência severa combinada (BUCKLEY; DWORETZKY; COHEN, 2004). O transplante possibilita a correção da plaquetopenia e da imunodeficiência presentes na síndrome.

O Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (TMO - HC-UFPR) iniciou suas atividades em 1979, foi o primeiro serviço a realizar um transplante de células-tronco no Brasil e permaneceu como o único serviço especializado no país durante toda a década de 80 (TMO BRASIL, 2008).

O TCTH é uma modalidade terapêutica que consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais, através da infusão intravenosa de células-tronco hematopoéticas. As células-tronco podem ser próprias do paciente (transplante autólogo), de doador aparentado ou não (transplante alógeno) ou ainda de irmão gêmeo idêntico (transplante sinérgico). A fonte de células-tronco pode ser cordão umbilical, medula óssea ou sangue periférico. O sangue de cordão umbilical

fornece um número maior de células-tronco CD4+ e CD8+ em relação às outras fontes celulares. Estas células possuem características imunológicas que diminuem o risco de desenvolvimento de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), complicação bastante temida do transplante. O risco elevado desta complicação contra indica a realização do transplante com doadores incompatíveis no tratamento das imunodeficiências primárias (GARCÍA et al., 2007). Além do menor risco de DECH o sangue de cordão umbilical diminui a transmissão de infecções virais como aquelas causadas pelo EBV (KNUTSEN et al., 2003). Por ser uma opção terapêutica relativamente nova em pacientes com SWA há poucos relatos de pacientes transplantados em que a fonte celular é o sangue de cordão umbilical, apesar dos relatos individuais apresentarem resultados promissores (WIETSTRUCK et al., 2007).

Ao analisar a possibilidade de submeter um paciente com SWA ao transplante é fundamental que se observe a idade, o tipo de fonte de células progenitoras, o regime de condicionamento e a condição clínica do paciente. Trata-se de um procedimento com diversas complicações potencialmente fatais como o período inicial de aplasia medular e maior susceptibilidade a infecções, anemias e sangramentos, riscos de DECH aguda e crônica.

A DECH é a mais temida complicação do transplante e a pele é um dos principais órgãos acometidos. As manifestações cutâneas agudas da DECH podem ser o primeiro sinal da doença, caracterizada por eritema palmo plantar seguido de um exantema maculopapular difuso. Cronicamente a DECH de pele pode apresentar manifestações clínicas diversas adquirindo a forma liquenóide, vitiligóide e esclerodermóide, além das alterações de unhas e cabelos (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005). A diferenciação entre DECH aguda de pele e a Síndrome da recuperação linfocitária é freqüentemente difícil. A Síndrome da recuperação linfocitária é caracterizada também por um *rash* maculopapular, porém associado à febre não infecciosa e manifestações sistêmicas. Esta síndrome é decorrente da liberação de citocinas pró-inflamatórias durante a recuperação neutrofílica e da ação de produtos da degranulação de neutrófilos que irão agir na promoção de danos teciduais (VOLTARELLI;

STRACIERI, 2000; SCHMID et al., 2008). Schmid et al. (2008) ao acompanharem um grupo de crianças transplantadas por um período médio de nove anos e meio não conseguiram demonstrar relação entre a Síndrome da recuperação linfocitária e o desenvolvimento da DECH, assim como a presença da síndrome não interferiu negativamente na sobrevida destes pacientes.

Alguns estudos já avaliaram a sobrevida dos pacientes com SWA após um TCTH e encontraram diferença para as diversas modalidades atualmente empregadas. De uma forma geral os estudos relatam maior chance de sucesso para os pacientes submetidos a TCTH alogênico com doador totalmente compatível ou de sangue de cordão umbilical totalmente ou parcialmente compatível.

Ozsahin et al. (1996) relataram o acompanhamento de 26 pacientes com SWA submetidos a TMO alogênico entre os anos de 1979 a 1994 em um único centro médico de Paris com excelentes resultados, exceto em dois casos.

Setenta e três centros médicos de 24 países participaram de um estudo que procurou traçar o perfil das modalidades terapêuticas empregadas no tratamento de pacientes com SWA, totalizando 507 pacientes. Quando existe compatibilidade total, 61,8% de todos os centros recomendam que seja feito o TCTH. No caso de haver doador compatível não aparentado, a indicação do TCTH é feita por 55,2% dos centros médicos (CONLEY et al., 2003).

Knutsen et al. (2003) utilizaram sangue de cordão umbilical para realização de TCTH em três meninos com SWA com bons resultados na reconstituição imunológica e hematológica em todos os pacientes.

Em um trabalho de revisão realizado por Ochs e Thrasher (2006) constatou-se que há bons resultados quando o TCTH for alogênico totalmente compatível aparentado ou não ou de sangue de cordão umbilical parcialmente compatível.

Um estudo chileno com seis pacientes portadores de SWA submetidos a TCTH alogênico mostrou boa evolução clínica com apenas um óbito relacionado à infecção pulmonar por citomegalovírus. Os bons resultados apresentados associados a outros bons resultados descritos na literatura fizeram com que os autores considerem

que o TCTH deva ser uma alternativa de tratamento para todos os pacientes com SWA (WIETSTRUCK et al., 2007).

2.3.9 Sobrevida dos Pacientes com SWA

O progresso nas modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento de pacientes com SWA proporcionou um aumento importante na sobrevida. Com o advento dos antibióticos a sobrevida destes pacientes passou de oito meses para em torno de cinco anos de idade (SCHURMAN; CANDOTTI, 2003). Um estudo publicado na década de 80 mostrava que a expectativa de vida para aqueles pacientes nascidos antes de 1935 era de oito meses enquanto foi de seis anos e meio após 1964 (SULLIVAN et al., 1994). Sullivan et al. (1994) relataram uma sobrevida de 11 anos. Mais recente, no ano de 2006, um estudo japonês apontou uma sobrevida de 80% em cinco anos para aqueles pacientes que recebem TCTH proveniente de sangue de cordão umbilical e medula óssea de doadores não aparentados (KOBAYASHI et al., 2006).

Apesar do TCTH ser um tratamento curativo para pacientes com SWA muitas são suas complicações. Em razão disto, as perspectivas futuras residem na terapia genética e a possibilidade de correção do defeito molecular sem o risco de DECH, rejeição do transplante e toxicidade pelo uso das drogas mieloablativas (CHINEN; PUCK, 2004; NOTARANGELO; MIAO; OCHS, 2008).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DO ESTUDO

Estudo clínico observacional retrospectivo descritivo aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente da Universidade Federal do Paraná e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Anexo) e registrado no BANPESQ sob n.º 2007021549.

3.2 POPULAÇÃO E PERÍODO DE ESTUDO

A amostra da pesquisa foi a totalidade dos pacientes com faixa etária pediátrica (<18 anos) com diagnóstico de SWA submetidos a Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) realizado no Serviço de TMO - HC-UFPR, de 1992 a 2007.

A seleção dos pacientes foi obtida com base em relatório do Serviço de TMO - HC-UFPR em que constam todos os pacientes submetidos a TCTH.

Os dados dos prontuários dos pacientes foram recuperados desde a primeira avaliação no Serviço de TMO - HC-UFPR até 30 dias após o TCTH.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Toda a população pediátrica (<18 anos) com diagnóstico clínico e/ou laboratorial de SWA submetidos a TCTH realizado no serviço de TMO - HC-UFPR até o dia 31 de dezembro de 2007.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com mais de 18 anos de vida e/ou transplantados após 31 de dezembro de 2007.
- Pacientes submetidos a TCTH com diagnósticos diferentes de SWA.

3.5 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

O protocolo de coleta de dados foi desenvolvido pelos autores, com base na revisão de literatura preliminar e contendo os seguintes dados pessoais do paciente (Apêndice 1):

- Dados gerais: iniciais do nome do paciente, número do registro no HC, número do registro no TMO, gênero, cor, procedência, data da primeira consulta no TMO, diagnóstico inicial, primeiro sintoma da SWA, idade de início dos primeiros sintomas, idade de diagnóstico da SWA, confirmação laboratorial da SWA, sintomas ao nascimento.
- Dados relacionados à história clínica das manifestações cutâneas: eritema, infecção de pele, petéquias e equimoses.
- Dados relacionados à história clínica e laboratorial de manifestações em outros sistemas: infecção, sangramento do trato gastrointestinal, primeira contagem de plaquetas e volume plaquetário médio.
- Dados de história mórbida pregressa relacionados ao TCTH: tipo de TCTH, intercorrências de pele pós-TCTH, melhora ou não do eczema após o TCTH.
- Dados relacionados à história mórbida familiar: consangüinidade dos pais, história familiar de SWA, asma, rinite, dermatite atópica.
- Alterações cutâneas pré-TCTH: xerose, dupla prega palpebral, tubérculo labial, infecção, petéquias, equimoses, hiperpigmentação residual, descamação couro cabeludo e eczema.

3.6 CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

- Idade: todas as idades dos pacientes foram descritas em dias e meses.
- Apresentação clínica ao nascimento: foram agrupados e considerados aqueles sinais clínicos relacionados à plaquetopenia: petéquias e equimoses, sangramento gastrointestinal.

- Determinação da contagem plaquetária dos pacientes com SWA: o valor de corte da contagem plaquetária foi de $70.000/\text{mm}^3$, escolhido em função dos critérios diagnósticos para as imunodeficiências propostos pelo Grupo Pan-Americano de Imunodeficiência e a Sociedade Europeia de Imunodeficiências em uma publicação no ano de 1999 (CONLEY; NOTARANGELO; ETZIONI, 1999).
- Avaliação do volume plaquetário médio: foi considerado valor normal do VPM entre 7 e 10 fl (MULLEN; ANDERSON; BLAESE, 1993; ORANGE et al., 2004).
- Eczema: optou-se pelo termo eczema cutâneo por ser esta a denominação utilizada na literatura o que possibilitou a comparação dos dados. Eczema cutâneo foi considerado quando houve presença de sinais inflamatórios de pele ou eritema.
- Sinais menores de atopia
 - Xerose: foi considerada a pele seca e áspera, caracterizada por descamação fina branco-acinzentada.
 - Dupla prega palpebral ou de Dennie-Morgan: prega supranumerária localizada na pálpebra inferior.
 - Tubérculo de Kaminsky: tubérculo labial proeminente ou protuberância centrolabial superior.
- Tríade clínica clássica: composta por plaquetopenia com plaquetas pequenas, eczema e infecções de repetição (SULLIVAN et al., 1994; ORANGE et al., 2004).
- História familiar de SWA
 - Positiva: familiar com confirmação clínica e/ou laboratorial da SWA.
 - Negativa: sem nenhum familiar com confirmação clínica e/ou laboratorial da SWA.
 - Provável: relato de óbito de familiares do sexo masculino devido a sangramento e/ou infecções de repetição.

3.7 DOCUMENTAÇÃO ICONOGRÁFICA

As figuras utilizadas foram obtidas no Serviço de Dermatologia Pediátrica do HC-UFPR por meio de máquina fotográfica Sony DSC-F828 de 8.0 mega *pixels*.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva não sendo aplicados testes estatísticos. As variáveis contínuas estão apresentadas como medianas, médias e seus respectivos intervalos de amplitude (valor mínimo e valor máximo).

Os dados obtidos foram armazenados em planilha eletrônica Microsoft Excel® e depositados na Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

3.9 FONTE DE DADOS BIBLIOGRÁFICOS

A pesquisa de fontes bibliográficas foi realizada utilizando-se os seguintes instrumentos de busca:

- Periódicos indexados na base MEDLINE (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica), utilizando-se as palavras-chave:
 - Eczema; Síndrome de Wiskott-Aldrich; Transplante de Medula Óssea.
 - abrangência da pesquisa: artigos publicados entre 1993 e 2008 e anterior a 1993 quando o artigo apresenta importância histórica ou relevante para este estudo.
- Livros-texto.
- Informes Técnicos.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DE DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A IDADE, GÊNERO E RAÇA

A população foi composta por 24 pacientes todos do gênero masculino com média de idade na primeira consulta no serviço de Transplante de Medula Óssea - HC-UFPR de 1232,62 dias (41,08 meses) \pm 1347,34 dias, variando de 64,00 dias (2,13 meses) a 4724,00 dias (157,46 meses), com mediana de 532,00 dias.

Foram 21 pacientes da raça branca e três da raça negra.

4.2 DIAGNÓSTICO REALIZADO NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

O gráfico 1 ilustra a distribuição dos casos de acordo com o primeiro diagnóstico realizado. Em 10 pacientes foi realizado diagnóstico de SWA, em nove de PTI e em cinco outros diagnósticos.

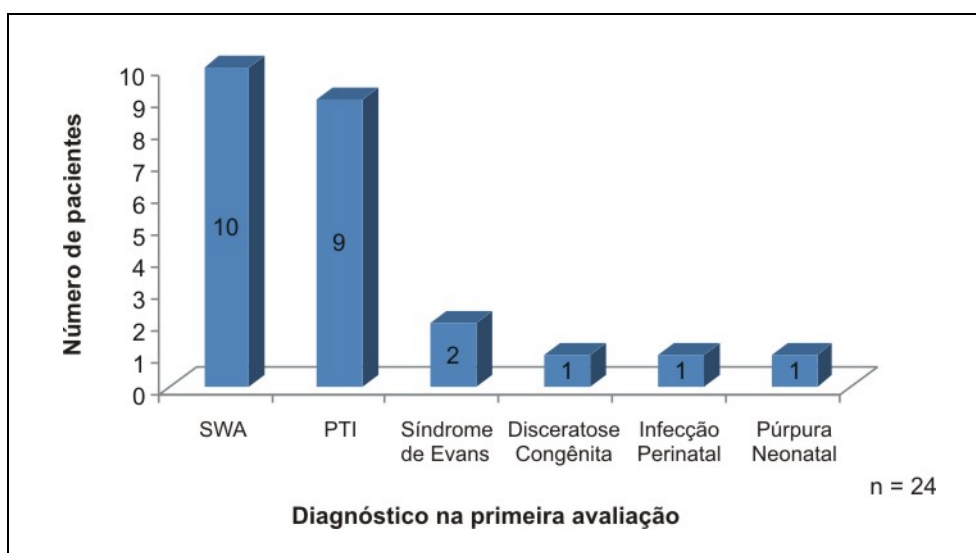


GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM SWA CONFORME O DIAGNÓSTICO REALIZADO NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

A média de idade no momento do diagnóstico de SWA foi de 880 (29,33 meses) \pm 941,13 dias, com mínima de 30,00 dias (1,00 mês) e máxima de 3240,00 dias (108,00 meses), mediana de 408,00 dias.

4.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA AO NASCIMENTO

Os sintomas apresentados pelos pacientes ao nascimento foram eczema em dois, nove apresentaram sinais de plaquetopenia e em 13 não havia sintomas ao nascimento.

Sangramento gastrointestinal ou de pele como petéquias ou equimoses foram o primeiro sinal/sintoma da SWA em 18 pacientes, enquanto eczema foi visto em seis pacientes.

A média de idade de aparecimento do primeiro sintoma da SWA foi de 39,79 dias (1,32 meses), variando entre 1,00 dia até 150,00 dias (5,00 meses).

4.4 HISTÓRIA CLÍNICA

4.4.1 Alterações Dermatológicas Relatadas na História Clínica

Eczema foi relatado em 21 pacientes com idade média de aparecimento de 123,61 dias (4,12 meses) \pm 107,26 dias, mediana de 120,00 dias, conforme o gráfico 2.

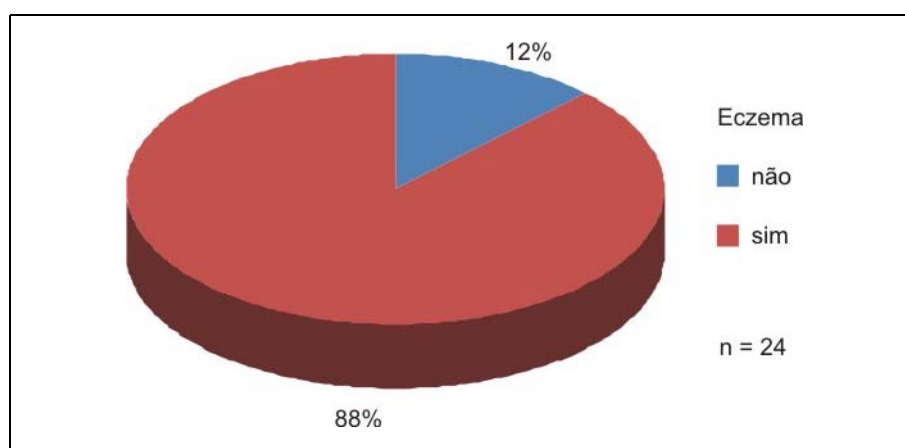


GRÁFICO 2 - PERCENTUAL DE PACIENTES EM QUE HAVIA DESCRIÇÃO DE ECZEMA NA HISTÓRIA CLÍNICA

Nove pacientes apresentaram 10 infecções de pele, as bacterianas caracterizadas por piodermite e as virais por molusco contagiosos (gráfico 3).

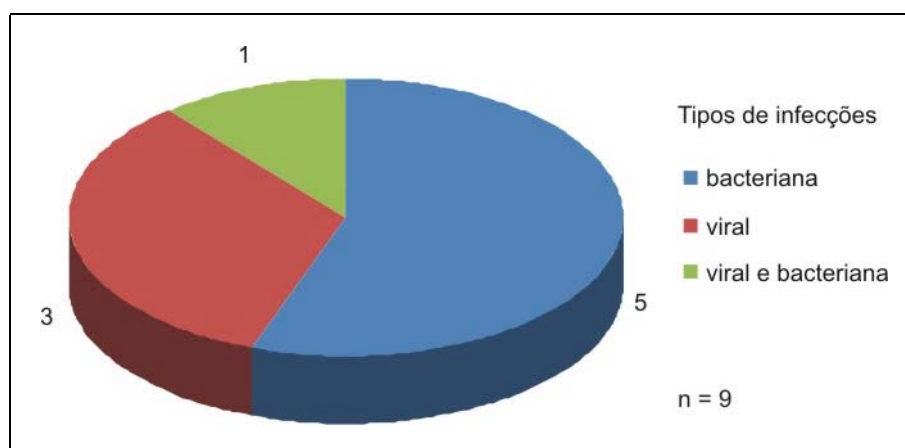


GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS TIPOS DE INFECÇÃO CUTÂNEA RELATADOS NA HISTÓRIA CLÍNICA

Petéquias e equimoses foram relatadas em 19 pacientes, com variação de idade de aparecimento entre 1,00 dia e 3000,00 dias (100 meses), com média de 242,57 dias (8,08 meses) \pm 679,22 dias, mediana de 30,00 dias.

4.4.2 Sintomas Sistêmicos Relatados na História Clínica

Vinte pacientes apresentaram infecção de repetição conforme o gráfico 4. As infecções cutâneas estão relatadas no gráfico 3.

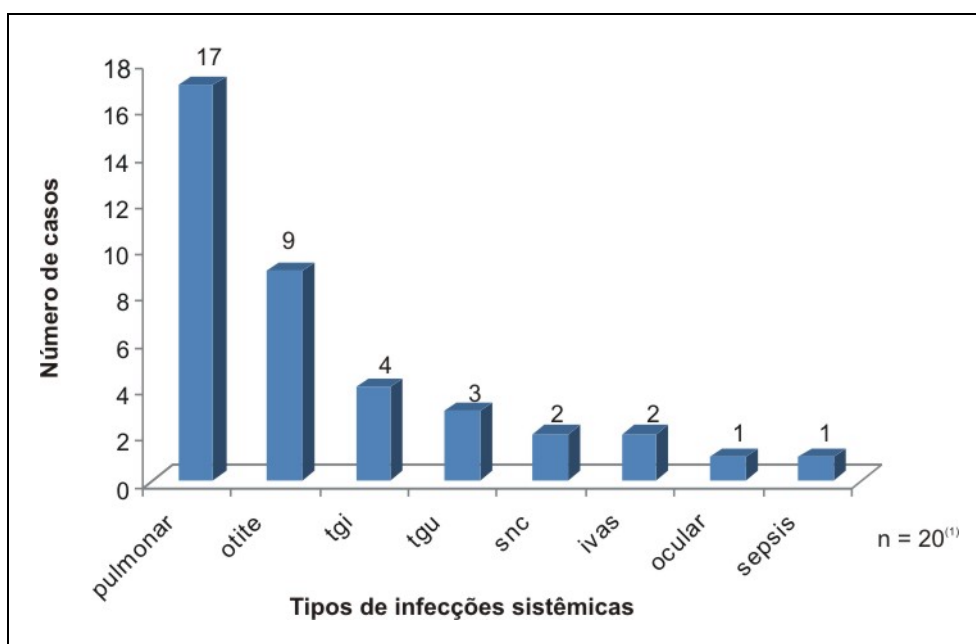


GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS INFECÇÕES SISTÊMICAS RELATADAS NA HISTÓRIA CLÍNICA

(1) Em 14 pacientes houve infecção em mais de um sistema.

Seis pacientes apresentaram infecção em somente um sistema, sendo cinco casos de infecção pulmonar e em um caso infecção do trato gastrointestinal.

Dez pacientes apresentaram infecções em dois sistemas, distribuídos da seguinte forma: um com infecção do trato gastrointestinal e pulmonar, um com sepsis e infecção pulmonar, dois com infecção do SNC e pulmonar e seis pacientes apresentaram a associação de otite e infecção pulmonar.

Infecções em três sistemas foram relatadas em três pacientes: um caso de infecção de vias aéreas superiores, otite e infecção do trato genito-urinário, um de infecção de vias aéreas superiores, do trato gastrointestinal e otite e o terceiro paciente com infecção do trato genito-urinário, no trato gastrointestinal e pulmonar.

Um paciente apresentou infecções nos quatro sistemas seguintes: trato gastrointestinal, pulmonar, otite e ocular.

Sangramento gastrointestinal foi visto em 18 pacientes com média de idade de aparecimento de 156,77 dias (5,22 meses), variando de 1,00 a 720,00 dias (24,00 meses).

4.4.3 Avaliação das Alterações Plaquetárias dos Pacientes com SWA

4.4.3.1 Determinação da contagem plaquetária dos pacientes com SWA

A primeira contagem de plaquetas foi menor do que $70.000/\text{mm}^3$ em 22 pacientes (gráfico 5).

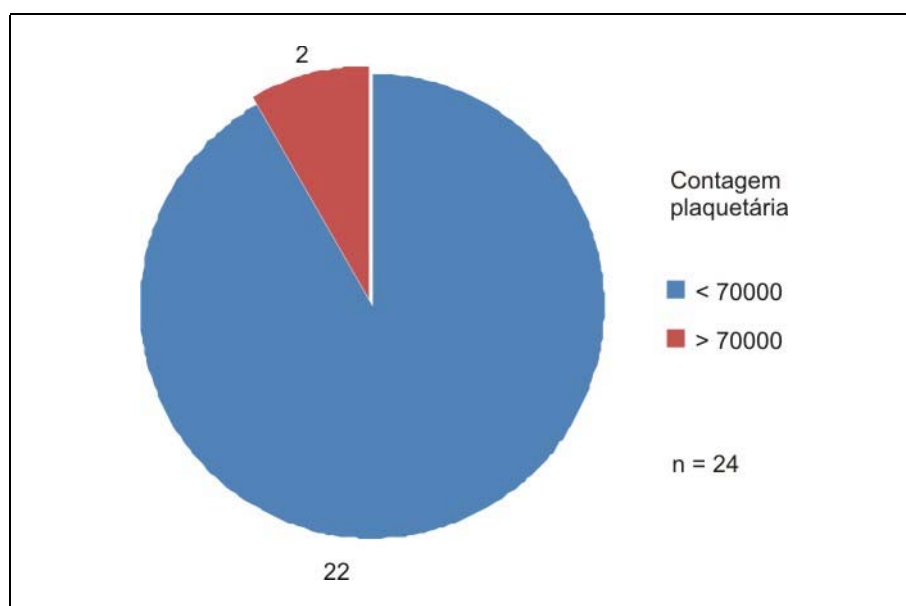


GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME A PRIMEIRA CONTAGEM PLAQUETÁRIA

4.4.3.2 Avaliação do volume plaquetário médio

O volume plaquetário médio encontrado foi normal em nove pacientes, diminuído em 13 pacientes e em dois pacientes o dado não estava descrito no prontuário (gráfico 6).

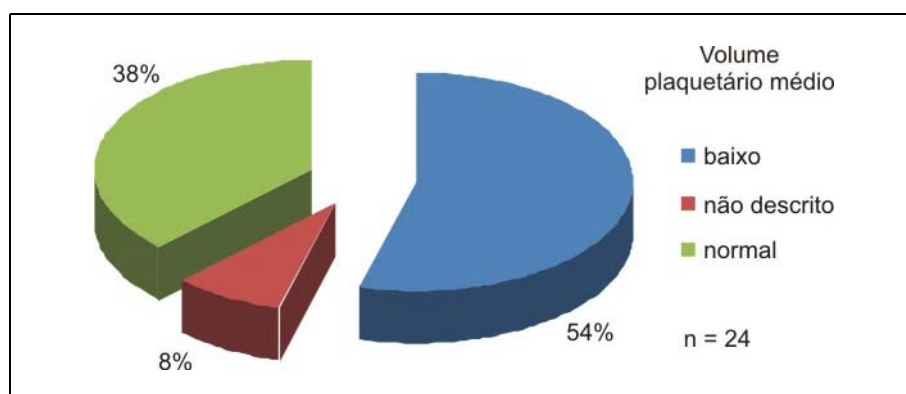


GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME O VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO NA PRIMEIRA CONTAGEM REALIZADA

4.4.4 Avaliação da Presença dos Dados Referentes à Tríade Clínica Clássica da SWA nos Casos Avaliados

A tríade clínica clássica da SWA, considerando eczema, plaquetopenia com plaquetas pequenas e infecções de repetição, foi observada em 11 pacientes (gráfico 7).

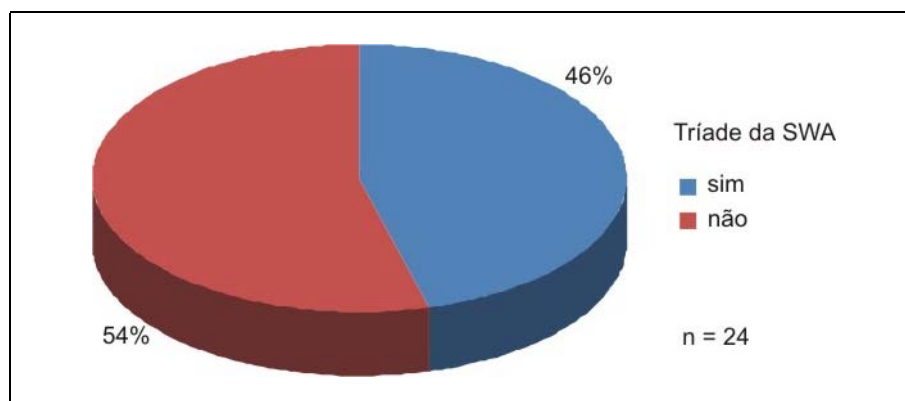


GRÁFICO 7 - NÚMERO DE PACIENTES QUE APRESENTARAM A TRÍADE CLÁSSICA DA SWA

4.5 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM SWA COM RELAÇÃO AOS DADOS DA HISTÓRIA MÓRBIDA FAMILIAR

Não houve relato de consangüinidade entre os pais em 23 casos enquanto houve o relato em apenas um paciente.

Historia familiar de SWA foi observada em 13 casos, em seis casos a presença de familiares foi considerada provável e em cinco não havia nenhum familiar acometido (gráfico 8).

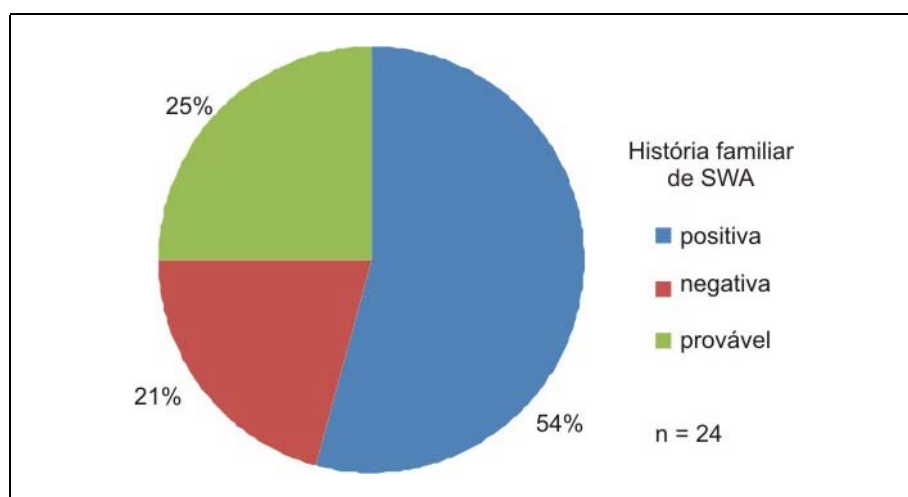


GRÁFICO 8 - AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM SWA QUANTO A HISTÓRIA FAMILIAR DA SÍNDROME

Ao relacionar o primeiro diagnóstico proposto e a presença de história familiar positiva para a SWA foi observado que em sete pacientes com história familiar de SWA a primeira suspeita diagnóstica foi da própria síndrome. Porém entre os demais seis casos com familiares com a síndrome, cinco tiveram como diagnóstico inicial PTI e em um foi aventada a hipótese de infecção perinatal. Os demais diagnósticos propostos constam na figura 2.

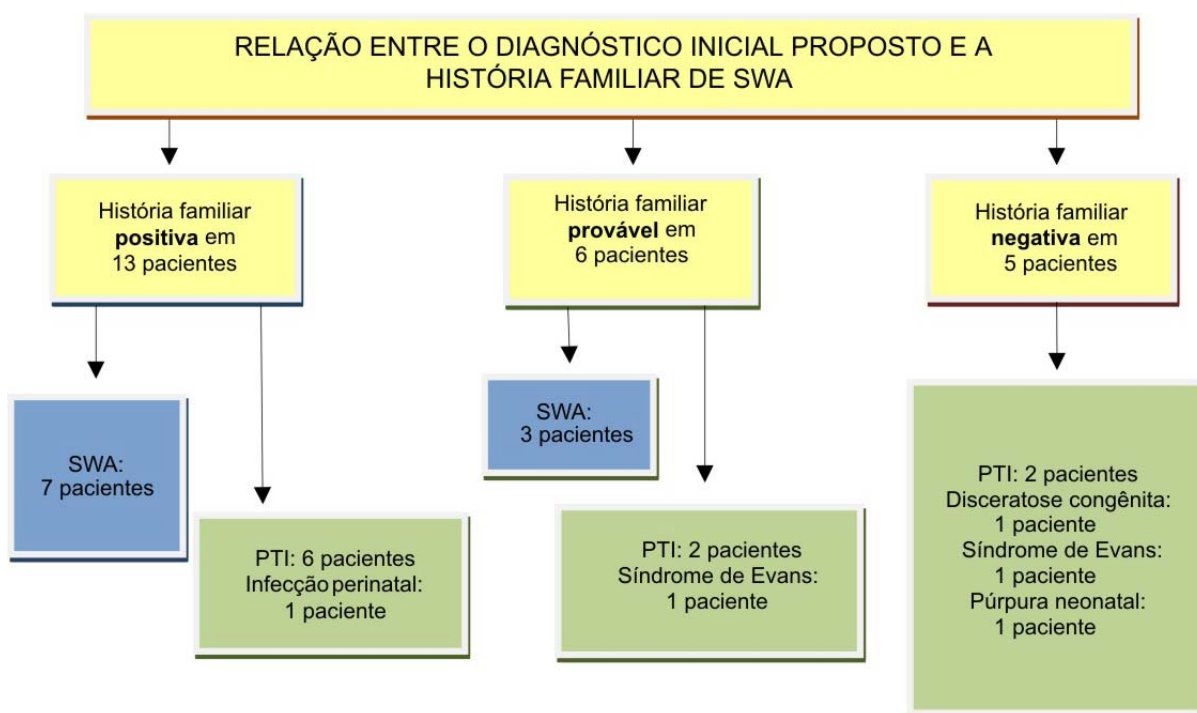


FIGURA 2 - RELAÇÃO ENTRE O DIAGNÓSTICO INICIAL PROPOSTO E A HISTÓRIA FAMILIAR DE SWA

História familiar positiva para atopia foi observada em seis pacientes, sendo que em dois casos haviam familiares com asma e em quatro com rinite. Não houve relato de história familiar positiva para dermatite atópica.

4.6 EXAME FÍSICO CUTÂNEO NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE

O exame físico descrito no período pré-transplante foi realizado por algum membro do Serviço de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná em 13 pacientes.

Sinais menores de atopia como xerose (figura 3), dupla prega palpebral e/ou tubérculo labial proeminente (figura 4) foram observados em 21 pacientes (gráfico 9).



FIGURA 3 - SINAIS MENORES DE ATOPIA: XEROSE E HIPOCROMIA RESIDUAL (SETA)



FIGURA 4 - SINAIS MENORES DE ATOPIA: DUPLA PREGA PALPEBRAL E TUBÉRCULO LABIAL PROEMINENTE

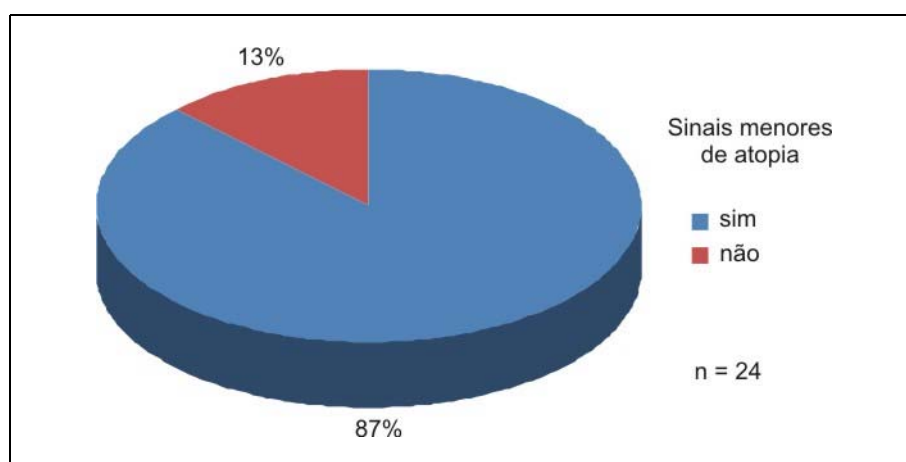


GRÁFICO 9 - SINAIS MENORES DE ATOPIA ENCONTRADOS NO EXAME FÍSICO DE PELE PRÉ-TRANSPLANTE

Lesões de eczema semelhantes às descritas na DA (figuras 5, 6 e 7) foram observadas em 17 pacientes no exame físico realizado no período pré- transplante (gráfico 10).



FIGURA 5 - ERITEMA CUTÂNEO INTENSO NOS MEMBROS INFERIORES, ESCORIAÇÕES E CROSTAS HEMÁTICAS



FIGURA 6 - ERITEMA CUTÂNEO NA FACE



FIGURA 7 - LESÕES ERITEMATOSAS, NUMULARES NOS MEMBROS INFERIORES

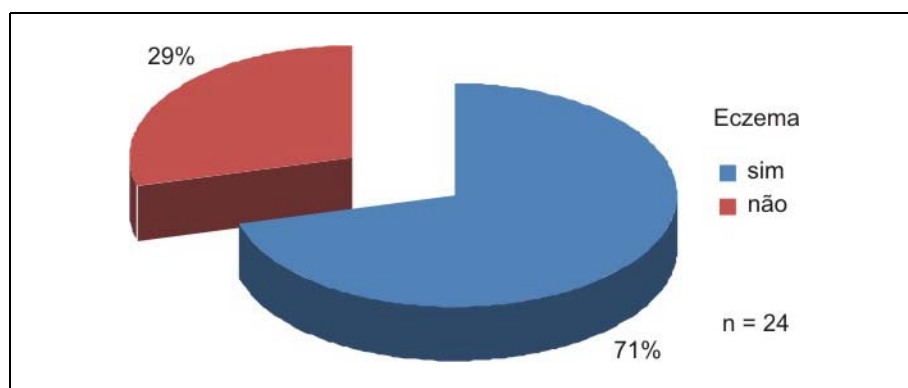


GRÁFICO 10 - NÚMERO DE PACIENTES COM ERITEMA CUTÂNEO NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE

As lesões eczematosas de acordo com os segmentos cutâneos estão apresentadas no gráfico 11.

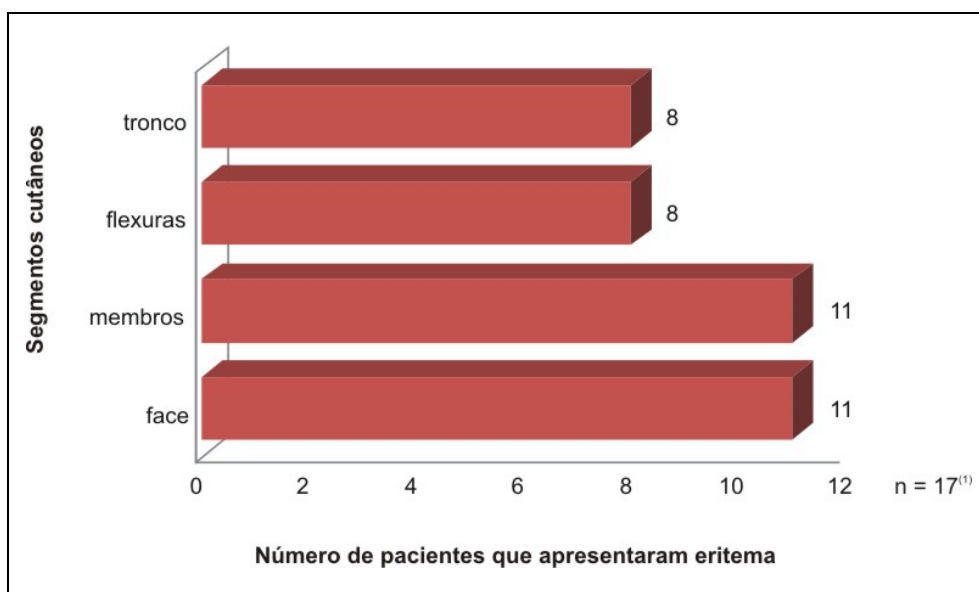


GRÁFICO 11 - NÚMERO DE PACIENTES COM ERITEMA CUTÂNEO NO PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE CONFORME O SEGMENTO CUTÂNEO

(1) Alguns pacientes apresentaram lesões eritematosas em mais de um segmento cutâneo.

Quatro pacientes apresentaram infecção cutânea (figuras 8 e 9) no exame pré-transplante, enquanto 20 pacientes não.



FIGURA 8 - LESÕES DE MOLUSCO CONTAGIOSO NO ABDOME

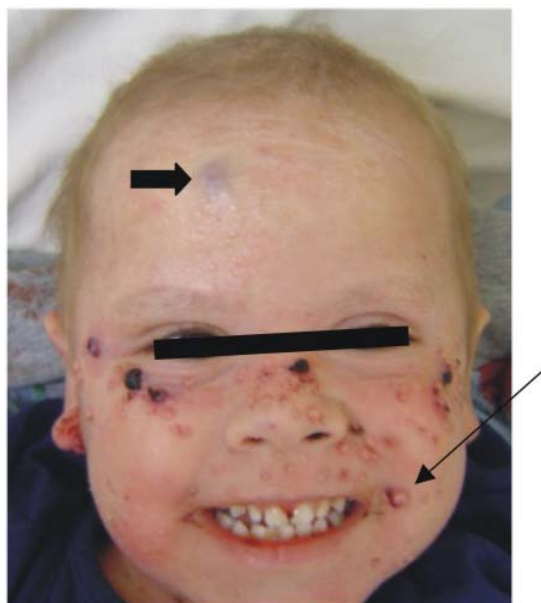


FIGURA 9 - MOLUSCO CONTAGIOSO DISSEMINADO NA FACE (SETA FINA), EQUIMOSE (SETA GROSSA)

Petéquias (figura 10) e equimoses (figura 11) foram relatadas em 14 pacientes e não encontradas em 10 pacientes.



FIGURA 10 - PETÉQUIAS NOS MEMBROS SUPERIORES



FIGURA 11 - EQUIMOSSES NOS MEMBROS INFERIORES

Hipercromia residual foi observada em cinco pacientes. Descamação do couro cabeludo (figura 12) foi relatada em sete pacientes. A distribuição das alterações dermatológicas presentes nos pacientes com a SWA no período que antecedeu ao TCTH estão apresentadas no gráfico 12.



FIGURA 12 - DESCAMAÇÃO NO COURO CABELUDO E LESÕES CROSTOSAS SECUNDÁRIAS À COÇADURA

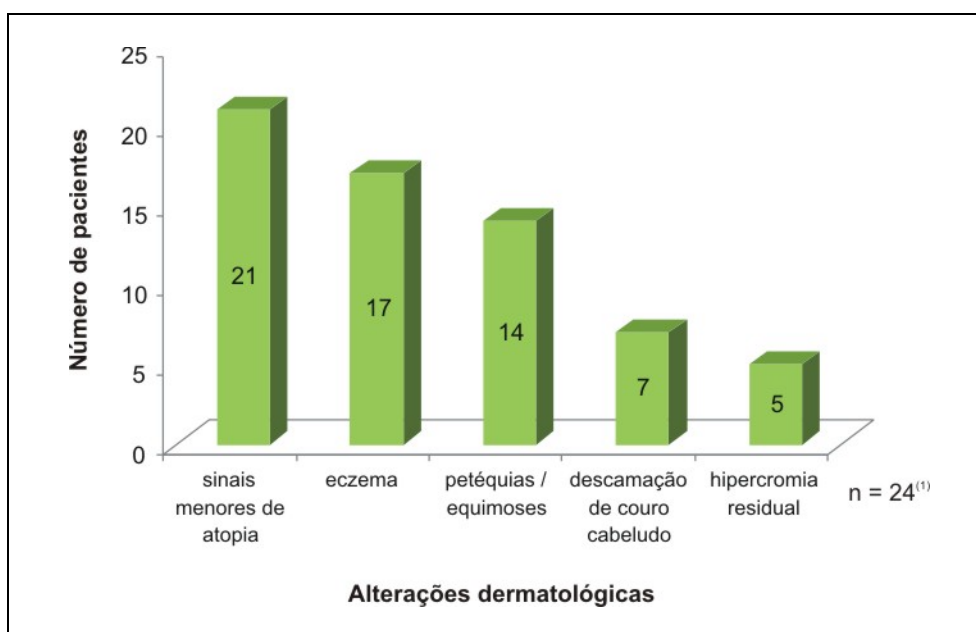


GRÁFICO 12 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES COM SWA QUE APRESENTARAM ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS NO EXAME FÍSICO PRÉ- TCTH⁽¹⁾

(1) Alguns pacientes apresentaram mais de uma alteração cutânea.

4.7 AVALIAÇÃO DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS REALIZADO NOS CASOS DE SWA

Os transplantes de células-tronco hematopoéticas foram realizados para tratamento dos pacientes com SWA segundo a distribuição anual referida no gráfico 13.

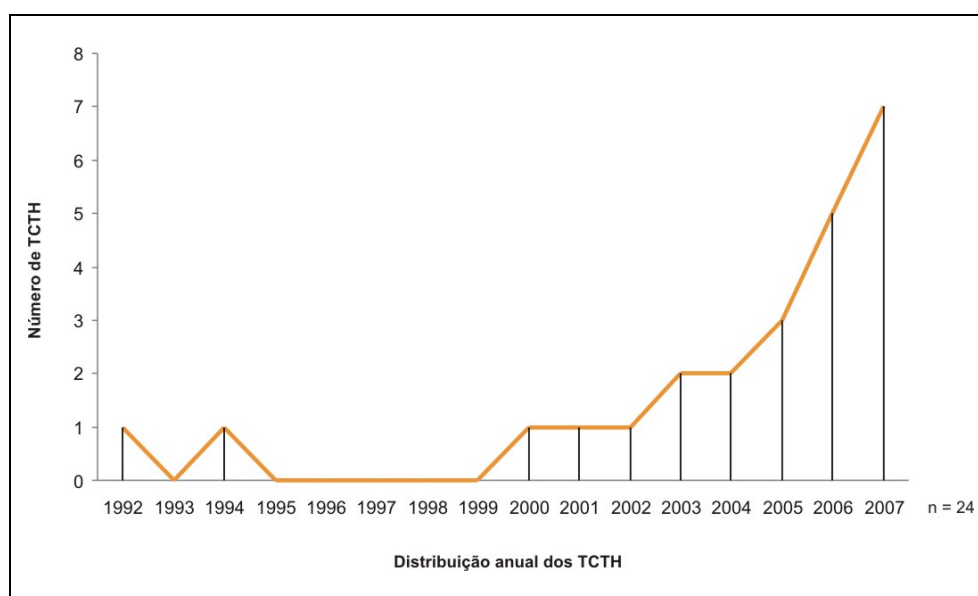


GRÁFICO 13 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE TRANSPLANTES NOS PACIENTE COM A SWA CONFORME O ANO NO PERÍODO DE 1992 A 2007

A idade média no momento do TCTH foi de 1813,75 dias (60,45 meses) \pm 1636,32 dias, com mínima de 303,00 dias (10,10 meses) e máxima de 6017,00 (200,56 meses), mediana de 961,50 dias.

Foram realizados 15 transplantes de sangue de cordão umbilical não aparentados, sete TMO aparentados e dois TMO não aparentados.

Intercorrências de pele no período após o transplante foram observadas em 16 pacientes, distribuídas conforme o gráfico 14. Em três paciente houve 2 intercorrências de pele diferentes no período pós-transplante, distribuídas da seguinte maneira: um caso com *rash* e vasculite (figura 13), um caso com DECH e farmacodermia e o terceiro caso de *rash* e DECH.

A maioria dos casos de *rash* cutâneo não teve confirmação laboratorial. Em algumas situações não houve nem mesmo descrição da suspeita diagnóstica em

prontuário adotando-se conduta expectante, visto que na grande maioria dos casos com esta manifestação a regressão foi espontânea.

Em dois casos de DECH o diagnóstico não foi confirmado pela biópsia de pele, no entanto os pacientes foram tratados e acompanhados como DECH.

As manifestações de farmacodermia foram atribuídas ao metotrexate em dois casos e ao bussulfan nos outros dois pacientes.

A vasculite cutânea foi confirmada por exame histopatológico.

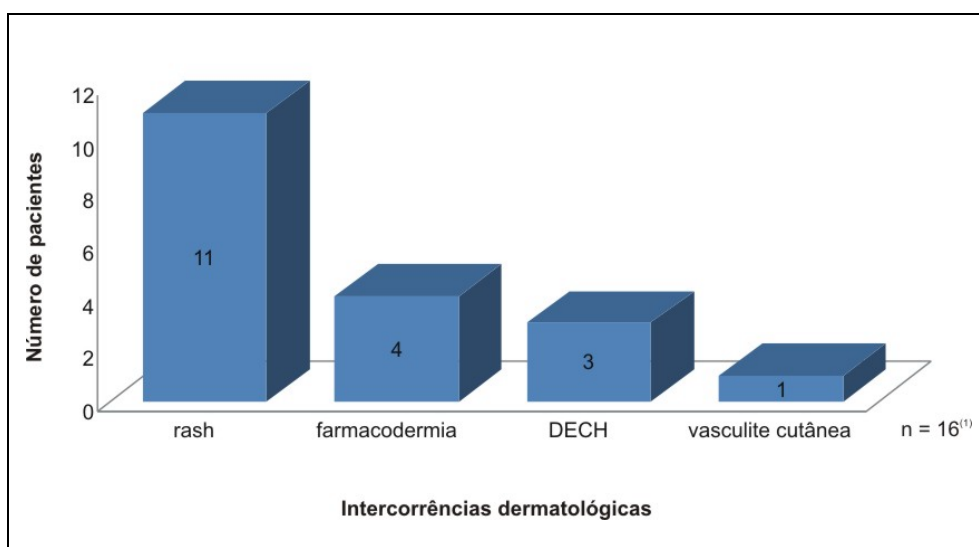


GRÁFICO 14 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE INTERCORRÊNCIAS DERMATOLÓGICAS NO PÓS-TRANSPLANTES NOS PACIENTES COM A SWA

(1) Em três pacientes houve mais de uma alteração cutânea após o TCTH.



FIGURA 13 - INTERCORRÊNCIA DERMATOLÓGICA EM PACIENTE COM SWA PÓS-TCTH: VASCULITE CUTÂNEA

4.8 AVALIAÇÃO DO ECZEMA CUTÂNEO NO PERÍODO PÓS-TCTH

Dos 17 pacientes que apresentaram sintoma de eczema no exame dermatológico realizado durante o período pré- TCTH, 15 (88%) dos pacientes obtiveram melhora clínica relatada nos primeiros 30 dias após o transplante.

5 DISCUSSÃO

Foram avaliados de forma retrospectiva 24 meninos diagnosticados com SWA, submetidos a TCTH em um único centro médico brasileiro entre os anos de 1992 a 2007. O diagnóstico foi realizado com base nas manifestações clínicas e laboratoriais de plaquetopenia, eczema e infecções de repetição, critérios utilizados pela maioria dos autores, visto que a determinação da alteração molecular da proteína não é realizada em todos os centros médicos. Alguns pacientes aqui avaliados obtiveram a confirmação laboratorial genética.

A média de idade encontrada no momento do diagnóstico da SWA, 29 meses, é semelhante à média de 21 meses observada por Sullivan et al. (1994) e discordante da encontrada por Litzman et al. (1996), de 13 meses. Concordante com Sullivan et al. (1994), houve uma grande variação na idade mínima e máxima de diagnóstico da SWA, entre um mês de vida a nove anos. Esta grande variação ocorre provavelmente pela diferença na intensidade das manifestações clínicas da população estudada, pelo fato de que a tríade clínica pode não estar presente em todos os pacientes, pela ausência de casos semelhantes na família e muitas vezes por desconhecimento por parte dos profissionais frente a uma síndrome bastante rara. Todos estes fatores são determinantes para que em alguns casos o diagnóstico seja tardio.

A suspeita diagnóstica inicial de SWA foi realizada em menos da metade dos pacientes (n = 10) avaliados neste estudo. Observa-se que em quase 50% dos casos com relato familiar positivo para SWA a primeira suspeita clínica foi de outra doença, o que demonstra a grande dificuldade de realização do diagnóstico desta imunodeficiência primária. Sullivan et al. (1994) relataram que em 19% dos pacientes o diagnóstico de SWA foi realizado pelo fato de haver um outro membro da família acometido, o que possibilitou um diagnóstico mais precoce. No entanto, o presente estudo demonstra que mesmo com história familiar positiva nem sempre se pensa inicialmente na síndrome. Este fato pode ser decorrente da dificuldade dos pais em relatar um diagnóstico anterior de SWA na família. Deste modo, é importante que

os profissionais da área da saúde estejam atentos para esta possibilidade diagnóstica frente a pacientes com história de óbito em familiares do sexo masculino devido a sangramentos, infecções de repetição acompanhados de lesões de pele eczematosas.

O primeiro sintoma da SWA, no presente estudo, surgiu em média com um mês de vida e na maioria dos casos com sinais relacionados à plaquetopenia, como sangramento gastrointestinal e de pele (petéquias e equimoses), presentes já ao nascimento em nove casos. As manifestações cutâneas em pacientes com SWA podem, portanto aparecer precocemente e contribuir de maneira determinante para a realização do diagnóstico. O tempo decorrido entre a idade de aparecimento do primeiro sintoma e a idade do diagnóstico da síndrome foi de 28 meses, ou seja, existe uma demora no diagnóstico mesmo frente a sintomas clássicos o que pode decorrer da raridade da síndrome. Muitos pacientes apresentam estes sintomas já ao nascimento e são diagnosticados com frequência como PTI, devido a plaquetopenia.

O eczema foi o primeiro sintoma relatado em seis pacientes, estando presente já ao nascimento em dois casos e observado em 88% dos pacientes durante a evolução clínica da doença. É um sintoma bastante comum, encontrado em 10 de 11 pacientes com SWA avaliados por Lee et al. (2008) e presente em 81% dos pacientes estudados por Sullivan et al. (1994). Porém o eczema pode estar ausente principalmente nos casos em que a mutação genética é leve, como relatado em 59% de pacientes em um grupo avaliado por Imai et al. (2004).

Nos pacientes avaliados pelo presente estudo a idade média de aparecimento do eczema foi precoce (quatro meses), o mesmo foi observado por Sullivan et al. (1994). Deste modo o eczema foi também um sinal precoce e de suma importância para a suspeita diagnóstica da SWA. Berron-Ruiz, Berron-Perez e Ruiz-Maldonado (2000) estudaram 130 pacientes com 26 tipos diferentes de imunodeficiências primárias e constataram que 69% deles apresentaram alguma alteração dermatológica, demonstrando a importância das manifestações cutâneas como marcador deste grupo de doenças. Dentre os 130 pacientes, cinco foram diagnosticados como SWA

e a totalidade deles manifestou eczema (BERRON-RUIZ; BERRON-PEREZ; RUIZ-MALDONADO, 2000).

O principal diagnóstico diferencial do eczema encontrado na SWA deve ser feito com a DA. Esta é considerada uma doença da infância responsável por até 20% dos atendimentos por problemas dermatológicos nesta faixa etária e que surge em 50% dos casos ao redor do primeiro ano de vida (ELLIS et al., 2003). Portanto, o surgimento do eczema nos primeiros meses de vida e a falta de resposta ao tratamento habitual, somado ao aspecto por vezes hemorrágico das lesões devem ser manifestações valorizadas no sentido de suspeita clínica desta imunodeficiência rara. O eczema representa também um valioso sinal utilizado para a determinação do escore clínico de gravidade, que orienta o médico para a escolha da melhor forma terapêutica.

A estreita semelhança entre o eczema da DA e o eczema encontrado na SWA, deveria ser razão de estudo sobre uma provável ligação entre estas duas doenças, porém há muito pouco estudo a este respeito na literatura. Bradley et al. (2001) constataram a possibilidade do gen da SWA ou um outro gen muito próximo a este estar relacionado com a gravidade das manifestações clínicas de atopia. Esta suposta hipótese de concordância genética poderia explicar a semelhança entre as manifestações clínicas. É possível que frente à gravidade das manifestações da imunodeficiência e do sangramento, esta manifestação cutânea (eczema) seja menos valorizada por não representar risco de morte. No entanto, o prurido comumente associado ao eczema é responsável por importante desconforto da criança, causando irritação, alteração de humor e de sono, bem como sangramento local das lesões eczematosas escoriadas.

Além disto, a xerose característica da DA e secundária aos defeitos na constituição da barreira lipídica cutânea, acaba por desencadear o prurido e subseqüentemente a coçadura, que por sua vez cria porta de entrada para o desenvolvimento de infecções secundárias. Não se sabe se estas alterações ocorrem também na pele de pacientes com SWA, podendo ser este um objeto de estudo

futuro. Ochs e Thrasher (2006) relatam, em pacientes com a síndrome, um aumento das infecções de pele bacterianas e virais nas áreas onde há lesões de eczema.

As lesões eczematosas da DA exibem um aumento do número de linfócitos T, além de células de Langerhans e outras células dendríticas que participam ativamente do processo inflamatório (LEUNG; BOGUNIEWICZ, 2003). Na SWA o defeito de reorganização do citoesqueleto e da sinalização celular, secundários a mutação genética, determina resposta imune inadequada. Conseqüentemente, linfócitos T e células de Langerhans perdem a capacidade completa de ativação, locomoção e migração. A formação de pseudópodos é falha interferindo na função macrofágica desempenhada pelas células dendríticas. Portanto, as células que participam diretamente da fisiopatologia da DA estão com sua função imune seriamente comprometida na SWA. É possível que a semelhança entre as alterações das células envolvidas no desenvolvimento das manifestações clínicas auxilie no esclarecimento da similaridade do eczema entre estas duas doenças. Todas estas constatações demonstram a necessidade de que a fisiopatologia do eczema na SWA seja melhor compreendida para que ocorra um avanço na terapêutica, até mesmo com a terapia genética, possibilitando uma considerável melhora na qualidade de vida destes pacientes.

As petéquias e equimoses foram observadas em 19 dos 24 pacientes estudados. Os sinais clínicos de sangramento, tanto de pele como gastrointestinal ou outros sistemas, são descritos com muita freqüência pelo fato de estarem relacionados com a plaquetopenia, alteração laboratorial encontrada mesmo nos casos mais brandos da síndrome (SHCHERBINA et al., 1999a; ZHU et al., 1997). É comum a confusão diagnóstica entre a SWA e PTI principalmente pelo fato das manifestações relacionadas à plaquetopenia ocorrerem em praticamente todos os pacientes e com freqüência serem o primeiro sinal clínico da síndrome.

A PTI geralmente se manifesta em crianças entre um e sete anos de idade que tiveram uma infecção viral ou bacteriana nas últimas semanas, é mais freqüente no outono e inverno e mais importante, acomete crianças previamente hígdas (NUGENT,

2006). Apesar de laboratorialmente ambas poderem apresentar valores plaquetários abaixo de $20.000/\text{mm}^3$ somente a SWA cursa com volume plaquetário reduzido. Para realizar um diagnóstico diferencial correto é fundamental observar a evolução das manifestações clínicas. Crianças que apresentem episódios graves de sangramento, associados a infecções repetidas e manifestações cutâneas de eczema, devem alertar para a suspeita diagnóstica de SWA.

Praticamente todos os autores descrevem a microtrombocitopenia como uma alteração laboratorial impreterivelmente encontrada nos pacientes com SWA, no entanto Sullivan et al. (1994) citam que o volume plaquetário é um dado relativamente específico para seu diagnóstico. Neste estudo, o fato de nem todos os pacientes apresentarem esta típica alteração laboratorial não excluiu o diagnóstico de SWA, por serem pacientes submetidos a diversas transfusões sangüíneas que podem ser responsáveis pela elevação do VPM. Sullivan et al. (1994) obtiveram o volume plaquetário reduzido somente em 53% dos pacientes. O valor normal do volume plaquetário médio é considerado entre 7 e 10 fl pela maioria dos autores (ORANGE et al., 2004), porém Lee et al. (2008) e Litzman et al. (1996) propõem um valor normal de VPM acima de 8,5 fl e 7,8 fl, respectivamente, o que colocaria todos os pacientes deste estudo, exceção aos dois casos sem determinação deste valor, dentro do grupo com microtrombocitopenia.

A tríade clínica clássica da SWA foi observada em metade dos pacientes aqui descritos, considerando a plaquetopenia com plaquetas pequenas, eczema e imunodeficiência definida por critérios clínicos. Não foi possível avaliar a idade de aparecimento da tríade visto que o estudo tem a limitação de ser retrospectivo. Sullivan et al. (1994) encontraram a tríade clássica da SWA em 30% dos pacientes estudados e observaram um retardo no diagnóstico da síndrome nos que não apresentaram a tríade. Orange et al. (2004) relatam que a tríade é encontrada em 1 a cada 4 pacientes, conseqüentemente atrasando o diagnóstico, que habitualmente ocorre próximo dos dois anos de idade. O tipo e a localização da mutação genética podem determinar apenas uma trombocitopenia persistente ou intermitente e não o

desenvolvimento completo da sintomatologia. Assim, a tríade clássica da SWA é um fator que quando presente auxilia na determinação do diagnóstico precoce, mas não deve ser esperada em todos os casos para se suspeitar da síndrome. O diagnóstico precoce aumenta a possibilidade de tratamento efetivo, já que o TCTH, se realizado antes dos cinco anos de idade proporciona uma maior sobrevida aos pacientes (DUPUIS-GIROD et al., 2003; LUTSKIY; ROSEN; REMOLD-O'DONNELL, 2005).

Foram realizados 24 TCTH em pacientes com SWA no serviço de TMO do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre os anos de 1992 a 2007, com aumento importante do número anual de transplantes após 2004. Esta constatação deve-se ao fato de que este serviço é atualmente referência nacional para tratamento de imunodeficiências primárias, em especial a SWA.

A idade média dos pacientes no momento do TCTH foi de 5 anos, relativamente semelhante a encontrada por Litzman et al. (1996) e Wietstruck et al. (2007) e bastante discordante da encontrada por Kobayashi et al. (2006) de 1,6 anos. Contudo, o período decorrido desde o momento do diagnóstico até o primeiro atendimento neste serviço foi em média de 10 meses, não sendo encontrada a explicação para tal fato.

Em 71% dos pacientes desta amostra foram observados sinais de eczema no exame da pele realizado no período pré- transplante. Ozsahin et al. (1996), em trabalho retrospectivo encontraram a presença de eczema em 100% dos pacientes no mesmo período, com manifestações localizadas em 18 casos, generalizadas que melhoraram com uso de medicação tópica em sete e em três pacientes houve manifestações graves com necessidade de terapia imunossupressora sistêmica. Os autores não descrevem a metodologia utilizada para o diagnóstico de eczema. É possível que tenham agrupado sinais inflamatórios agudos, como o eritema cutâneo e sinais relacionados à atopia, como a xerose, obtendo desta maneira a presença do eczema na totalidade dos pacientes estudados. Também não há informação sobre quem realizou este diagnóstico podendo se tratar de profissional sem o treinamento necessário

para descrever adequadamente as lesões de pele. Wietstruck et al. (2007) também relatam a presença do eczema em todos os seis pacientes estudados.

O fato de nem todos os pacientes do presente estudo apresentarem eczema nas avaliações dermatológicas pode estar relacionado à variação da mutação genética e conseqüentemente das manifestações clínicas da SWA. Outra possibilidade é de que o eczema apresente períodos de remissão e recidiva e, portanto, poderia estar ausente no momento do exame físico. É possível também que, por se tratar de um estudo retrospectivo, algumas vezes, as manifestações cutâneas descritas no prontuário tenham sido realizadas por profissional médico não dermatologista e/ou com pouco treinamento para reconhecer e descrever as dermatoses tenha resultado em subnotificação do eczema. Esta constatação sugere a importância destes pacientes serem acompanhados por profissional especializado e capacitado em descrever, diagnosticar e tratar as dermatoses associadas à SWA.

As infecções cutâneas também estavam presentes no exame físico pré-transplante, sendo descritas em quatro pacientes. Em todos os casos foram lesões de molusco contagioso presentes em praticamente todo o tegumento. Orange et al. (2004), em um estudo de revisão, relatam que lesões de molusco contagioso podem estar presentes em até 9% dos pacientes com a síndrome. A incapacidade do sistema imune em responder adequadamente as agressões dos antígenos virais e bacterianos, pode determinar apresentações clínicas disseminadas e com extrema dificuldade de resposta terapêutica as medicações habituais. Este fato, associado à presença de eczema que altera a imunidade cutânea, poderia explicar a presença das inúmeras lesões de molusco contagioso nos pacientes com SWA. Infecções bacterianas, as mais comumente relatadas na história clínica, não foram observadas no exame físico prévio ao transplante. É possível que quando comparadas as infecções virais, as infecções bacterianas sejam mais facilmente tratadas.

Petéquias e equimoses foram descritas no exame físico em um número menor de pacientes do que o relatado na história clínica. As diversas transfusões sangüíneas a que estes pacientes são submetidos e o uso de medicações, como

corticosteróides, podem justificar o aumento do número de plaquetas séricas e desta forma diminuir as manifestações de sangramento cutâneo (SULLIVAN et al., 1994).

O TCTH é um procedimento que pode apresentar inúmeras complicações em razão das medicações utilizadas e do momento inicial de aplasia, com conseqüente risco aumentado para infecções e sangramentos. O período pós transplante é bastante difícil, o paciente deve ser assistido por uma equipe de profissionais altamente especializados, capazes de conduzir as complicações visando sempre o bem-estar do paciente. O presente estudo não teve como objetivo descrever todas as complicações decorrentes desta terapêutica. No entanto, foi possível determinar as intercorrências cutâneas descritas nos primeiros 30 dias após o TCTH, presentes em 67% dos pacientes.

Um *rash* cutâneo por vezes designado como maculopapular ocorreu em 11 casos, constituindo a intercorrência de pele mais comum após o transplante. Na maioria das vezes foi atribuído a manifestação da Síndrome da recuperação linfocitária, momento de início da reconstituição imune, principalmente por ser uma manifestação efêmera e coincidir com a melhora laboratorial imunológica. O *rash* pode ser também uma manifestação da DECH, farmacodermia e ainda de um exantema viral. Exames laboratoriais e algumas vezes estudo histológico da pele podem esclarecer o diagnóstico clínico, mas muitas vezes, este tipo de manifestação cutânea regride espontaneamente sem que o diagnóstico seja confirmado.

DECH e farmacodermia são complicações esperadas do TCTH, ocorreram respectivamente em três e quatro dos pacientes deste estudo. O diagnóstico diferencial entre estas duas complicações é extremamente difícil. Em razão disto, o paciente pode vir a receber tratamento para DECH mesmo sem a comprovação laboratorial, devido ao grande potencial de complicações e inclusive mortalidade.

O acompanhamento destes paciente por um período de tempo mais prolongado certamente determinaria um aumento na freqüência de diagnósticos de inúmeras dermatoses relacionadas ao uso constante de medicações e até mesmo manifestações de doenças malignas. Além disto, provavelmente ocorreria um maior número de diagnósticos de DECH, visto que a DECH de pele considerada aguda

pode ocorrer até três meses após o TCTH (GOKER; HAZNEDAROGLU; CHAO, 2001; FILIPOVICH et al., 2001).

O eczema observado em 17 pacientes no exame dermatológico pré-transplante teve melhora clínica em 88% dos casos nos primeiros 30 dias após o TCTH. É provável que esta melhora seja por múltiplos fatores, dentre os quais o uso de medicações imunossupressoras como a ciclosporina e corticóides, que habitualmente melhoram o eczema da DA. A melhora do eczema da SWA com o tratamento curativo é referida por Hurwitz, Paller e Mancini (2006). Contudo, serão necessários estudos prospectivos futuros, com acompanhamento por um período de tempo mais longo dos pacientes com SWA após realização do TCTH para determinar com maior acurácia o impacto do tratamento sobre a evolução desta intrigante manifestação cutânea nestes pacientes.

6 CONCLUSÕES

A população estudada é composta por 24 pacientes do gênero masculino com diagnóstico de SWA realizado em média aos 29 meses de idade que foram atendidos na primeira consulta no Serviço de TMO - HC-UFPR em média com 41 meses de idade. Todos os pacientes foram submetidos à TCTH entre os anos de 1992 a 2007, com média de idade de 60 meses.

As alterações cutâneas manifestadas pelos pacientes com SWA foram o eczema semelhante à DA, as dermatoses relacionadas à plaquetopenia (petéquias e equimoses) e infecções cutâneas bacterianas e virais, relacionadas com a imunodeficiência.

A dermatose mais freqüentemente relatada na história clínica foi o eczema em 21 (88%) pacientes, seguida dos sinais de sangramento (petéquias e equimoses) em 19 (79%) e por últimos as infecções cutâneas em nove (38%) pacientes. Foram descritos no exame físico realizado pré-TCTH sinais menores de atopia em 21 (88%) pacientes, eczema em 17 (71%) pacientes, petéquias e equimoses em 14 (58%) e infecções cutâneas em quatro (17%) pacientes.

REFERÊNCIAS

- ABO, A. Understanding the molecular basis of Wiskott-Aldrich Syndrome. **Cell Mol Life Sci**, v.54, p.1145-1153, 1998.
- ALDRICH, R. A.; STEINEBERG, A. G.; CAMPBELL, D. C. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. **Pediatrics**, v.13, n.2, p.133-139. Feb. 1954.
- BERRON-RUIZ, A.; BERRON-PEREZ, R.; RUIZ-MALDONADO, R. Cutaneous Markers of Primary Immunodeficiency Diseases in Children. **Pediatr Dermatol**, v.17, n.2, p.91-96, 2000.
- BONILLA, F. A.; BERNSTEIN, I. L.; KHAN, D. A.; BALLAS, Z. K.; CHINEN, J.; FRANK, M. M.; KOBRYNSKI, L. J.; LEVINSON, A. I.; MAZER, B.; NELSON JR, R. P.; ORANGE, J. S.; ROUTES, J. M.; SHEARER, W. T.; SORESENSEN, R. U.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.94, (5 Suppl 1):S1-63, May 2005.
- BRADLEY, M.; SÖDERHÄLL, C.; WAHLGREN, C. F.; LUTHMAN, H.; NORDENSKJÖLD, M.; KOCKUM, I. The Wiskott-Aldrich Syndrome Gene as a Candidate Gene for Atopic Dermatitis. **Acta Derm Venereol**, v.81, p.340-342, 2001.
- BRAGID - Grupo Brasileiro de Imunodeficiência Primária. **Os dez sinais de alerta para imunodeficiência primária**. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/>. Acesso em: 15 mar. 2008.
- BUCKLEY, R. H. A.; DWORETZKY, M.; COHEN, S. A historical review of bone marrow transplantation for immunodeficiencies. **J Allergy Clin Immunol**, v.113, n.4, p.793-800, Apr. 2004.
- BURNS, S.; CORY, G. O.; VAINCHENKER, W.; THRASHER, A. J. Mechanisms of WASp-mediated hematologic and immunologic disease. **Blood**, v.104, n.12, p.3454-3462, 1 Dec. 2004.
- CHINEN, J.; PUCK, J. M. Perspectives of gene therapy for primary immunodeficiencies. **Curr Op Allergy Clin Immunol**, v.4, n.6, p.523-527, Dec. 2004.
- CONLEY, M. E.; NOTARANGELO, L. D.; ETZIONI, A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. **Clin Immunol**, v.93, n.3, p.190-197, Dec. 1999.
- CONLEY, M. E.; SARAGOUSSI, D.; NOTARANGELO, L.; ETZIONI, A.; CASANOVA, J. L. An international study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. **Clin Immunol**, v.109, n.3, p.272-277, Dec. 2003.
- DUPUIS-GIROD, S.; MEDIONI, J.; HADDAD, E.; QUARTIER, P.; CAVAZZANA-CALVO, M.; Le DEIST, F.; SAINT BASILE, G. de; DELAUNAY, J.; SCHWARZ, K.; CASANOVA, J. L.; BLANCHE, S.; FISCHER, A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich Syndrome: Risk Factors, Clinical Features, and Outcome in a Single-Center Cohort of 55 Patients. **Pediatrics**, v.111, n.5, p.e622-e627, May 2003.

ELLIS, C.; LUGER, T.; ABECK, D.; ALLEN, R.; GRAHAM-BROWN, R. A. C.; DE PROST, Y.; EICHENFIELD, L. F.; FERRANDIZ, C.; GIANNETTI, A.; HANIFIN, J.; KOO, J. Y.; LEUNG, D.; LYNDE, C.; RING, J.; RUIZ-MALDONADO, R.; SAURAT, J. H. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. **Br J Dermatol**, v.148, Suppl 63:3-10, May 2003.

FILIPOVICH, A. H.; STONE, J. V.; TOMANY, S. C.; IRELAND, M.; KOLLMAN, C.; PELZ, C. J.; CASPER, J. T.; COWAN, M. J.; EDWARDS, J. R.; FASTH, A.; GALE, R. P.; JUNKER, A.; KAMANI, N. R.; LOECHELT, B. J.; PIETRYGA, D. W.; RINGDÉN, O.; VOWELS, M.; HEGLAND, J.; WILLIAMS, A. V.; KLEIN, J. P.; SOBOCINSKI, K. A.; ROWLINGS, P. A.; HOROWITZ, M. M. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. **Blood**, v.97, n.6, p.1598-1603, 15 March 2001.

FORTE, W. N. **Imunologia básica e aplicada**. São Paulo: Artmed, 2004.

GARCÍA, J. M.; ESPAÑOL, T.; GURBINDO, M. D.; CASAS, C. C. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. **Allergol Immunopathol**, v.35, n.5, p.184-192, Sep. 2007.

GOKER, H.; HAZNEDAROGLU, I. C.; CHAO, N. J. Acute graft-vs-host disease Pathobiology and management. **Exp Hematol**, v.29, n.3, p.259-77, Mar. 2001.

GRUMACH, A. S. **Alergia e Imunologia na infância e adolescência**. São Paulo: Ateneu, 2001.

HADDAD, E.; CRAMER, E.; RIVIÈRE, C.; RAMEAU, P.; LOUACHE, F.; GUICHARD, J.; NELSON, D. L.; FISCHER, A.; VAINCHENKER, W.; DEBILI, N. The Thrombocytopenia of Wiskott Aldrich Syndrome Is Not Related to a Defect in Proplatelet Formation. **Blood**, v.94, n.2, p.509-518, 15 July, 1999.

HUMBLET-BARON, S.; SATHER, B.; ANOVER, S.; BECKER-HERMAN, S.; KASPROWICZ, D. J.; KHIM, S.; NGUYEN, T.; HUDKINS-LOYA, K.; ALPERS, C. E.; ZIEGLER, S. F.; OCHS, H.; TORGERSON, T.; CAMPBELL, D. J.; RAWLINGS, D. J. Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for regulatory T cell homeostasis. **J Clin Invest**, v.117, n.2, p.407-418, Feb. 2007.

HURWITZ, S.; PALLER, S. A.; MANCINI, A. J. **Clinical Pediatric Dermatology**. 3.ed. Philadelphia: Elsevier, 2006.

IMAI, K.; MORIO, T.; ZHU, Y.; JIN, Y.; ITOH, S.; KAJIWARA, M.; YATA, J.; MIZUTANI, S.; OCHS, H. D.; NONOYAMA, S. Clinical course of patients with WASP gene mutations. **Blood**, v.103, n.2, p.456-464, 15 Jan. 2004.

IMAI, K.; NONOYAMA, S.; OCHS, H. D. WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) gene mutations and phenotype. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.3, n.6, p.427-436, Dec. 2003.

IRVINE, A. D.; McLEAN, W. H. I. Breaking the (Un)Sound Barrier: Filaggrin Is a Major Gene for Atopic Dermatitis. **J Invest Dermatol**, v.126, p.1200-1202, 2006.

JIN, Y.; MAZZA, C.; CHRISTIE, J. R.; GILIANI, S.; FIORINI, M.; MELLA, P.; GANDELLINI, F.; STEWART, D. M.; ZHU, Q.; NELSON, D. L.; NOTARANGELO, L. D.; OCHS, H. D. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation **Blood**, v.104, n.13, p.4010-4019, 15 Dec. 2004.

KNUTSEN, A. P.; STEFFEN, M.; WASSMER, K.; WALL, D. A. Umbilical cord blood transplantation in Wiskott Aldrich syndrome. **J Pediatr**, v.142, p.519-23, 2003.

KOBAYASHI, R.; ARIGA, T.; NONOYAMA, S.; KANEGANE, H.; TSUCHIYA, S.; MORIO, T.; YABE, H.; NAGATOSHI, Y.; KAWA, K.; TABUCHI, K.; TSUCHIDA, M.; MIYAWAKI, T.; KATO, S. Outcome in patients with Wiskott–Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. **Br J Haematol**, v.135, n.3, p.362-366, Nov. 2006.

LEE, W. I.; YANG, C. Y.; JAING, T. H.; HUANG, J. L.; CHIEN, Y. H.; CHANG, K. W. Clinical Aspects and Molecular Analysis of Chinese Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome in Taiwan. **Int Arch Allergy Immunol**, v.145, p.15-23, 2008.

LEUNG, D. Y.M.; BOGUNIEWICZ, M. Advances in allergic skin diseases. **J Allergy Clin Immunol**, v.111, S805-12, 2003.

LEUNG, D. Y.; BOGUNIEWICZ, M.; HOWELL, M. D.; NOMURA, I.; HAMID, Q. A. New insights into atopic dermatitis. **J Clin Invest**, v.113, n.5, p.651-7, Mar. 2004.

LITZMAN, J.; JONES, A.; HANN, I.; CHAPEL, H.; STROBEL, S.; MORGAN, G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich Syndrome. **Arch Dis Chil**, v.75, p.436-439, 1996.

LUTSKIY, M. I.; ROSEN, F. S.; REMOLD-O'DONNELL, E. Genotype-Phenotype Linkage in the Wiskott-Aldrich Syndrome. **J Immunol**, v.175, p.1329-1336, 2005.

LUTSKIY, M. I.; SHCHERBINA, A.; BACHLI, E. T.; COOLEY, J.; REMOLD-O'DONNELL, E. WASP localizes to the membrane skeleton of platelets. **Br J Haematol**, v.139, n.1, p.98-105, Oct. 2007.

MORAR, N.; COOKSON, W. O. C. M.; HARPER, J. I.; MOFFATT, M. F. Filaggrin Mutations in Children with Severe Atopic Dermatitis. **J Invest Dermatol**, v.127, p.1667-1672, 2007.

MULLEN, C. A.; ANDERSON, K. D.; BLAESE, R. M. Splenectomy and/or Bone Marrow Transplantation in the Management of the Wiskott-Aldrich Syndrome: Long-Term Follow-Up of 62 Cases. **Blood**, v.82, n.10, p.2961-2966, 15 Nov. 1993.

NOTARANGELO, L. D.; MIAO, C. H.; OCHS, H. D. Wiskott-Aldrich syndrome. **Curr Opin Hematol**, v.15, n.1, p.30-36, Jan. 2008.

NOTARANGELO, L. D.; NOTARANGELO, L. D.; OCHS, H. D. WASP and the phenotypic range associated with deficiency. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.5, n.6, p.485-490, Dec. 2005.

NOTARANGELO, L.; CASANOVA, J. L.; CONLEY, M. E.; CHAPEL, H.; FISCHER, A.; PUCK, J.; ROIFMAN, C.; SEGER, R.; GEHA, R. S.; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. **J Allergy Clin Immunol**, v.117, n.4, p.883-96, Apr. 2006.

NUGENT, D. J. Immune Thrombocytopenic Purpura of Childhood. **Hematol**, v.2006, n.2, p.97-103, Jan 2006.

OCHS, H. D.; NOTARANGELO, L. D. Structure and function of the Wiskott-Aldrich syndrome protein. **Curr Opin Hematol**, v.12, n.4, p.284-291, July 2005.

OCHS, H. D.; THRASHER, A. J. The Wiskott-Aldrich syndrome. **J Allergy Clin Immunol**, v.117, n.4, p.725-38, Apr. 2006.

OCHS, H.; SLICHTER, S.; HERKER, L.; Von BEHRENS, W.; CLARK, R.; WEDGWOOD, R. The Wiskott-Aldrich syndrome: Studies of lymphocytes, granulocytes and platelets. **Blood**, v.55, n.2, p.243-252, Feb. 1980.

ORANGE, J. S.; STONEB, K. D.; TURVEY, S. E.; KRZEWSKI, K. The Wiskott-Aldrich syndrome. **Cell Mol Life Sci**, v.61, 2361-2385, 2004.

OZSAHIN, H.; CAVAZZANA-CALVO, M.; NOTARANGELO, L. D.; SCHULZ, A.; THRASHER, A. J.; MAZZOLARI, E.; SLATTER, M. A.; Le DEIST, F.; BLANCHE, S.; VEYS, P.; FASTH, A.; BREDIUS, R.; SEDLACEK, P.; WULFFRAAT, N.; ORTEGA, J.; HEILMANN, C.; O'MEARA, A.; WACHOWIAK, J.; KALWAK, K.; MATTHES-MARTIN, S.; GUNGOR, T.; IKINCIÖGÜLLARI, A.; LANDAIS, P.; CANT, A. J.; FRIEDRICH, W.; FISCHER, A. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Blood**, v.111, n.1, p.439-445, 1 Jan. 2008.

OZSAHIN, H.; Le DEIST, F.; BENKERROU, M.; CAVAZZANA-CALVO, M.; GOMEZ, L.; GRISCELLI, C.; BLANCHE, S.; FISCHER, A. Bone marrow transplantation in 26 patients with Wiskott-Aldrich syndrome from a single center. **J Pediatr**, v.129, n.2, p.238-244, Aug. 1996.

PARK, J. Y.; KOB, M.; PRODEUS, A. P.; ROSEN, F. S.; SHCHERBINA, A.; REMOLD-O'DONNELL, E. Early deficit of lymphocytes in Wiskott-Aldrich syndrome: possible role of WASP in human lymphocyte maturation. **Clin Exp Immunol**, v.136, n.1, p.104-110, Apr. 2004.

PARK, J. Y.; SHCHERBINA, A.; ROSEN, F. S.; PRODEUS, A. P.; REMOLD-O'DONNELL, E. Phenotypic perturbation of B cells in the Wiskott-Aldrich syndrome. **Clin Exp Immunol**, v.139, n.2, p.297-305, Feb. 2005.

PRISLOVSKY, A.; MARATHE, B.; HOSNI, A.; BOLEN, A. L.; NIMMERJAHN, F.; JACKSON, C. W.; WEIMAN, D.; Ted S. Strom. Rapid platelet turnover in WASP(-) mice correlates with increased ex vivo phagocytosis of opsonized WASP(-) platelets. **Exp Hematol**, v.36, n.5, p.609-623, May 2008.

SALLES, I. I.; FEYS, H. B.; ISERBYT, B. F.; De MEYER, S. F.; VANHOORELBEKE, K.; DECKMYN, H. Inherited traits affecting platelet function. **Blood Reviews**, v.22, n.3, p.155-172, May 2008.

SCHINDELHAUER, D.; WEISS, M.; HELLEBRAND, H.; GOLLA, A.; HERGERSBERG, M.; SEGER, R.; BELOHRADSKY, B. H.; MEINDL, A. Wiskott-Aldrich syndrome: no strict genotype-phenotype correlations but clustering of missense mutations in the amino-terminal part of the WASP gene product. **Hum Genet**, v.98 n.1, p.68-76, July 1996.

SCHMID, I.; STACHEL, D.; PAGEL, P.; ALBERT, M. H. Incidence, Predisposing Factors, and Outcome of Engraftment Syndrome in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.14, p.438-444, 2008.

SCHURMAN, S. H.; CANDOTTI, F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. **Curr Opin Rheumatol**, v.15, n.4, p.446-453, July 2003.

SHCHERBINA, A.; ROSEN, F. S.; REMOLD-O'DONNELL, E. WASP Levels in Platelets and Lymphocytes of Wiskott-Aldrich Syndrome Patients Correlate with Cell Dysfunction. **J Immunol**, v.163, p.6314-6320, 1999a.

SHCHERBINA, A.; ROSEN, F. S.; REMOLD-O'DONNELL, E. Pathological events in platelets of Wiskott-Aldrich syndrome patients. **Br J Haematol**, v.106, n.4, p.875-883, Sep. 1999b.

SILVA, M. M.; BOUZAS, L. F. S.; FILGUEIRA, A. L. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. **An Bras Dermatol**, v.80, n.1, p.69-80, 2005.

SNAPPER, S. B.; MEELU, P.; NGUYEN, D.; STOCKTON, B. M.; BOZZA, P.; ALT, F. W.; ROSEN, F. S.; von ANDRIAN, U. H.; KLEIN, C. WASP deficiency leads to global defects of directed leukocyte migration in vitro and in vivo. **J Leukoc Biol**, v.77, p.993-998, 2005.

SULLIVAN, K. E.; MULLEN, C. A.; BLAESE, R. M.; WINKELSTEIN, J. A. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. **J Pediatr**, v.125, p.876-885, 1994.

TMO BRASIL. Histórico do transplante de medula óssea. Updated 23 junho 2008. Disponível em: <www.tmobr.com.br/tmo.html>. Acesso em: 23 jun. 2008.

VOLTARELLI, J. C.; STRACIERI, A. B. P. L. Aspectos imunológicos dos transplantes de células tronco-hematopoéticas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.33, p.443-462, out./dez. 2000.

WIETSTRUCK, M. A.; ZÚÑIGA, P.; TALESNIK, E.; MÉNDEZ, C.; BARRIGA, F. Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos en pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich. **Rev Méd Chile**, v.135, n.7, p.917-923, 2007.

ZHU, Q.; WATANABE, C.; LIU, T.; HOLLENBAUGH, D.; BLAESE, R. M.; KANNER, S. B.; ARUFFO, A.; OCHS, H. D. Wiskott-Aldrich Syndrome/X-Linked Thrombocytopenia: WASP Gene Mutations, Protein Expression, and Phenotype. **Blood**, v.90, n.7, p.2680-2689, 1 Oct. 1997.

APÊNDICE
PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS

PROTOCOLLO N.º:

Iniciais:

Registro HC n.º: | | | | | | | | | Registro TMO: _____

Gênero: F () M () Cor: BRANCA () NEGRA ()

Data Nascimento: / /

Data 1.^a Consulta TMO: / /

Diagnostico inicial:

1.º sintoma Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA):

Idade início dos 1.º sintomas:

Idade de diagnóstico SWA (m): _____

Confirmação laboratorial da SWA: _____

DATA DO TCTH: / /

IDADE NO TCTH:

Tipo de transplante: Alogênico () Autólogo () Sinérgico ()

Coleta: MO () Sangue periférico () Sangue de cordão umbilical ()

HISTÓRIA RELACIONADA AO DESENVOLVIMENTO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SWA

Sintomas ao Nascimento: Não () Sim ()

Plaquetopenia ao nascimento? Não () Sim ()

Primeira contagem plaquetária: _____

Plaquetas pequenas? Não () Sim ()

VPM: _____

Alterações pele: Não () Sim ()

Início: _____

Sangramento: Não () Sim ()

Pele GI Outros locais: _____

Início: _____

Infecções de repetição: Não () Sim ()

Pele Pulmão Outros locais: _____

Início: _____

HISTÓRIA PÓS-TCTH

Intercorrências de pele pós-TCTH: Sim () Não ()

Tipo de intercorrências:

Rash: Não () Sim ()

Farmacodermia: Não () Sim () medicação: _____

DECH: Não () Sim () confirmação por biópsia? _____

Outras: _____

HISTÓRIA MÓRBIDA FAMILIAR

HEREDOGRAMA:

Consangüinidade dos pais: Não () Sim () grau: _____

CASOS FAMILIARES DE SWA: Não () Sim ()

Grau de parentesco:

Faz acompanhamento no Serviço TMO-HC / UFPR? Não () Sim ()

Já foi submetido à TCTH? Não () Sim ()

Data: ____/____/____

DOENÇAS ATÓPICAS: Não () Sim ()

Asma:

Rinite:

Dermatite atópica:

DOENÇAS SISTÊMICAS (endócrinas, neurológicas, hematológicas, CA, tumores):

EXAME DERMATOLÓGICO ANTERIOR AO TRANSPLANTE DESCRITO NO PRONTUÁRIO

(assinalar os dados que estiverem presentes)

() Xerose

() Dupla prega palpebral

() Tubérculo labial

() Infecção

() Petéquias

() Equimoses

() Hiperchromia residual

() Descamação couro cabeludo

Eritema/eczema:

() Flexuras

() Face

() Tronco

() Membros

Melhora do eczema após o TCTH: Sim () Não ()

Carimbo e assinatura

ANEXOS

ANEXO 1
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISAS EM SERES HUMANOS DO HC-UFPR

ANEXO 2
APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO

